

TOKOLYSE IN GEBURTSHILFLICHEN NOTFÄLLEN

(Klinische Prüfung von Th 1165 a - 0,05 mg
als Einmalspritze)

Svea Bittner

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555611_0021

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der II. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Richter

TOKOLYSE IN GEBURTSHILFLICHEN NOTFÄLLEN

(Klinische Prüfung von Th 1165 a - 0,05 mg als Einmalspritze)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Svea Bittner
aus Ingolstadt

München 1976



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Richter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.7.1976

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
B. LITERATUR	3
1. Physiologie der Wehentätigkeit	3
1.1. Die Bildung, Leitung und Ausbreitung der Erregung	3
1.2. Die Auslösung und Übertragung der Erregung	5
2. Uteruskontraktionen und uterine Durchblutung	10
3. Historischer Überblick über uteroinhibitorische Substanzen	14
3.1. Opiate	15
3.2. Benzodiazepinderivate	17
3.3. Inhalationsnarkotika	19
3.4. Äthanol	22
4. Wehenhemmung mit Beta-Sympathikomimetika	25
4.1. Pharmakologische Daten von Th 1165 a	26
4.2. Klinische Daten von Th 1165 a	28
4.2.1. Wehenhemmung	28
4.2.2. Wirkung auf Säure-Basen-Haushalt und Stoffwechsel	30
4.2.3. Nebenwirkungen bei Mutter und Kind	33
C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	36
1. Untersuchungsgut und Methoden	36
2. Ergebnisse	41
2.1. Der tokolytische Effekt von Th 1165 a	41
2.2. Einfluß auf den fetalen Säure-Basen-Haushalt und die fetalen Gaspartialdrucke	43

	Seite
2.3. Nebenwirkungen bei der Mutter und beim Kind	45
D. DISKUSSION	52
E. ZUSAMMENFASSUNG	62
F. LITERATURÜBERSICHT	64

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die kindliche Mortalität ist nur bis zu einem gewissen Grad ein Maßstab für die Leistungsfähigkeit einer geburtshilflichen Klinik. Mißbildungen, Unreife sowie Hypoxie und Azidosen sind die wesentlichsten Ursachen einer stark erhöhten Letalität, von denen nur die 3 letzteren ärztlich mehr oder weniger beeinflussbar erscheinen.

Zur Senkung der Frühgeburtenrate hat die antepartale uterotokolytische Langzeitbehandlung mit β -Sympathikomimetika allgemeine Anerkennung gefunden.

Durch die modernen perinatologischen Überwachungsmethoden ist man heute in der Lage auch fetale Gefahrenzustände unter der Geburt wie uterine Dystokien, pathologische Basaltonuserhöhungen, Nabelschnurkomplikationen frühzeitig zu erkennen und durch rechtzeitige Wehenhemmung den verhängnisvollen Folgen einer fetalen Hypoxie vorzubeugen.

Akute geburtshilfliche Ereignisse wie verschleppte Querlage und drohende Uterusruptur sowie neuerdings eine generelle Tokolyse vor Schnittentbindungen aus fetaler Indikation und Wendung bei Beckenendlage stellen weitere Indikationen zur Verabreichung von Tokolytika dar.

Durch die Möglichkeit einer intrauterinen Beeinflussung einer Azidose des Feten werden geburtshilfliche Notoperationen vermeidbar, zumindest aber kann der Zeitraum von der akuten Gefährdung des Kindes bis zur operativen Entbindung überbrückt werden.

Obwohl die therapeutische Kurzzeitbehandlung mit Tokolytika von grundlegender Bedeutung ist, fehlt ihr bisher die wünschenswerte Verbreitung, da Ergebnisse über das sich stellende Problem der Dosierung nur in geringer Zahl vorhanden sind.

In der vorliegenden Arbeit soll durch Untersuchungen an Gebärenden der II. Frauenklinik der Universität München ein Beitrag zur Behandlung der intrapartalen fetalen Notfallsituation geleistet

werden. Anhand von kardiographischen Befunden und Blutgasanalysen aus der fetalen Kopfschwarte wird über die Erfahrungen mit dem Tokolytikum Th 1165 a (Partusisten^(R)) der Fa. Boehringer Ingelheim als Einmalspritze in einer Dosierung von 0,05 mg berichtet.

B. LITERATUR

1. Physiologie der Wehentätigkeit

Während einer Tragzeit von 38 Wochen bietet der gravide Uterus dem sich entwickelnden Feten einen sicheren Fruchtraum und ein optimales Entwicklungsmilieu. Nach Ablauf dieses Zeitraumes wandelt sich der Uterusmuskel in ein motorisches Organ um, das einen komplizierten Erregungs- und Kontraktionsvorgang mit hohem energetischem Aufwand entwickeln muß.

Das Einsetzen bzw. Unterhalten der Wehentätigkeit ist vom harmonischen Zusammenspiel hormonaler, ionaler, physikalischer, physiologisch-chemischer sowie neuraler Faktoren abhängig. Die Elementarfaktoren jeder Muskelkontraktion sind kontraktile Proteine, Energiedonatoren, Enzyme und Elektrolyte (Cretius 30).

Die Bedeutung der Elektrolyte für die Wehentätigkeit liegt neben ihrem aktiven Eingreifen in den Energiestoffwechsel in ihrer Funktion bei der Erregungsentstehung und Erregungsübertragung (Cretius 29).

Da Störungen der Kontraktilität des schwangeren Uterus nach Jung (76) zumeist aus dem Bereich des Erregungssystems und des uterinen Arbeitssystems kommen, sollen hier zum besseren Verständnis der Wehenpathologie die sich normalerweise abspielenden elementarphysiologischen Vorgänge geschildert werden.

1.1. Bildung, Leitung und Ausbreitung der Erregung

Aus den klassischen Untersuchungen von Bernstein (13) wissen wir, daß jede Zelle eine bioelektrisch aktive Membran besitzt, deren Semipermeabilität den Ionen eines Elektrolyten einen ständigen Austausch zwischen der intra- und extrazellulären Flüssigkeit erlaubt. Es ist das Verdienst von Jung (68) die Gültigkeit dieses

Elementarprinzips auch für den Uterus nachgewiesen zu haben. Demnach ist das Membran- oder Ruhepotential ein Elektrolytpotential, dessen Größe bedingt wird durch den Konzentrationsunterschied zwischen intra- und extrazellulären Kaliumionen.

Das Ruhepotential steuert den Ruhetonus und seine Veränderungen und hat darüber hinaus eine zentrale Bedeutung für die Erregungs- und Verkürzungsvorgänge der Gebärmutter. Den Betrag, um den man das Ruhepotential vermindern muß, damit die Membran über eine kritische Schwelle (das sog. kritische Potential) depolarisiert wird und somit eine fortgeleitete Erregung auslöst, ist um so größer, je höher das Membranpotential in Ruhe ist. Die Differenz zwischen dem Ruhepotential und dem sog. kritischen Potential entspricht der Reizschwelle. Die Erregbarkeit ist um so größer, je kleiner die Reizschwelle ist. Membranaktiv sind Substanzen wie Oxytocin und die Sexualhormone. Oxytocin senkt das Membranpotential, erhöht also die Erregbarkeit.

Die Wehen sind rhythmische Kontraktionen des Uterus, die durch tetanische Spitzenpotentiale unterhalten werden (Jung 1956 (68)). Die Spitzen- oder Aktionspotentiale sind als Na^+ -Potentiale von einer funktionstüchtigen Natriumpumpe an der Zellmembran abhängig.

Das Konzentrationsgefälle über die Ionenpumpen zu unterhalten bzw. nach einer Muskelerregung wieder herzustellen, fällt nach Fleckenstein (zit. n. Jung (76)) dem Muskelstoffwechsel als Hauptaufgabe zu.

Durch Untersuchungen mittels Mikroableitungen an einzelnen Muskelfasern findet Jung 1956 (68) Hinweise, daß ein Teil der Uterusmuskelfasern ähnlich wie der Sinusknoten am Herzen selbst Erregungen bilden kann ("Schrittmacherpotentiale"). Dieses Ergebnis entspricht den Beobachtungen von Caldeyro-Barcia, 1960 (23), der eine Dominanz der Erregungsbildung in der Nähe einer Tubenecke beobachtet, aber auch von anderen Muskelstellen Kontraktionen ausgehen sieht. Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß die Uterusmuskulatur zur autonomen Erregungs-

b i l d u n g befähigt ist, wobei die Zahl und der Ort der sog. "Schrittmacher" über den ganzen Uterus hinweg wechseln. Diese Tatsache erklärt zahlreiche pathophysiologische Wehenformen unter der Geburt. Die Regelung der Kontraktionsstärke erfolgt durch die tetanische Erregungsfrequenz und durch eine räumliche Summation mehr oder weniger beteiligter Muskelfasern (Jung 1956 (76)).

Die Fortleitung der Erregung erfolgt myogen, d. h. von Muskelfaser zu Muskelfaser über Membranbrücken von wenigen Ångström (Prosser et al. 1955, zit. nach Jung (76)) mit einer Geschwindigkeit von 6,7 cm pro Sekunde (Jung (72)).

1.2. Auslösung und Übertragung der Erregung

Der Vorgang der E r r e g u n g s a u s l ö s u n g kann auf humoralem wie vegetativ-nervösem Weg erfolgen. Vom Oxytocin ist bekannt, daß es in hohen Dosen durch Depolarisation, im physiologischen Bereich durch Senkung der Natriumleitfähigkeit der Zellmembran Erregungen am Uterusmuskel auslöst (Csapo 31, Jung 76, Marshall 98). Oxytocin allein ist jedoch zur Auslösung des Geburtsvorganges nicht in der Lage, es müssen gleichzeitig noch andere Sperrvorrichtungen des uterinen Sicherungssystems beseitigt werden. Dabei spielen Reifungsvorgänge des Feten und der Plazenta eine entscheidende Rolle.

Andererseits haben auch neuro-vegetative Faktoren des mütterlichen Organismus großen Einfluß auf die Geburtsauslösung. So können Jung und Mülbert 1969 (73) sowie Jung und Schwenzel 1972 (75) durch Rheobasen-Messungen am M. tibialis anterior einen Anstieg der mütterlichen neuromuskulären Erregbarkeit im Zusammenhang mit dem Geburtsbeginn nachweisen.

Eine Zentralstellung bei der E r r e g u n g s ü b e r t r a g u n g von zentral-nervösen übergeordneten Regulationszen-

tren auf den Uterus hat das System der β -adrenergischen Erregungsüberträger und Erregungsblocker. An dieser Stelle seien einige grundsätzliche Erläuterungen zu den alpha- und beta-adrenergischen Regelvorgängen sowie zum Rezeptorenmodell gegeben.

Die Endungen der vegetativen Nerven übertragen die Erregungen durch Vermittlung von Überträgersubstanzen (111). Alle präganglionären Fasern des Sympathikus wie Parasympathikus übertragen die Erregung in den Synapsen durch Acetylcholin. Die postganglionären parasympathischen sowie die sympathischen Nerven, die die Schweißdrüsen versorgen und die vasodilatorischen Fasern des Sympathikus in der Muskulatur setzen an ihren Endungen ebenfalls Acetylcholin frei (sog. cholinergische Fasern). Alle anderen efferenten Fasern des vegetativen Nervensystems setzen an ihren Endungen Noradrenalin frei (sog. adrenergische Fasern).

Der erste Schritt im Wirkungsmechanismus eines Transmitterstoffes oder eines Pharmakons besteht in der Reaktion mit einem spezifischen Rezeptor. Unter einem Rezeptor versteht man einen chemisch besonders strukturierten Teil der Zelle (Muscholl et al. 108). So stellen sich Davis et al. 1967 (33) die Rezeptoren als Isoenzyme vor. Die Bindung des Überträgerstoffes oder eines Pharmakons an diesen Rezeptoren führt zu einer lokalen Änderung der Zellmembran-Eigenschaft, durch die der für die Substanz charakteristische Effekt ausgelöst wird. Dale findet 1906 (32) als erster, daß die Sympathikomimetika an zwei verschiedenen Arten von adrenergen Rezeptoren wirken können. Ahlquist bezeichnet sie 1948 als Alpha- und Beta-Rezeptoren (2).

Die Klassifizierung ist bislang nur mittels pharmakologisch auflösbaren Effekten möglich. Die Aktivierung der Alpha-Rezeptoren bewirkt eine Kontraktion der glatten Muskulatur der verschiedenen vegetativen Organe (Gefäße, Uterus, Darm, etc.) sowie Glykogenolyse in der Leber. Umgekehrt vermittelt die Stimulierung der Beta-Rezeptoren eine Relaxation der glatten Muskulatur; am Herzen tritt eine positive inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkung auf. Metabolische Effekte sind erhöhte Glykogenolyse in der Leber und im Skelettmuskel sowie erhöhte Lipolyse im Fettgewebe.

Die adrenergen Wirkungen lassen sich durch spezifische Rezeptor-Hemmstoffe blockieren (Muscholl et al. (108)).

Neuere Untersuchungen von Jung et al. 1971 (74) und Klöck et al. 1972 (80) haben nun gezeigt, daß das grundsätzlich auch für den Uterus geltende Ahlquist-Schema modifiziert werden muß, da die Reaktion der Alpha- und Beta-Rezeptoren des Myometriums von der hormonalen Situation des Uterus abhängig ist. Es kann heute als gesichert gelten, daß die Östrogene die Ansprechbarkeit der Alpha-Rezeptoren und die Wirkung der Alpha-Rezeptoren-Stimulatoren erhöhen, während Progesteroneinfluß die Ansprechbarkeit der Beta-Rezeptoren und die Wirkung der Beta-Rezeptoren-Überträger erhöht. Beide Hormone führen gleichzeitig zu einer Abschwächung der entgegengesetzten Rezeptorenwirkung, d. h. Östrogene verringern die Wirksamkeit des Beta-Systems und Progesteron mindert die Ansprechbarkeit des Alpha-Systems.

Wie die Rezeptoren beschaffen sind und wie die einzelnen Effekte zustandekommen, ist noch weitgehend ungeklärt. Es gilt jedoch als sicher, daß die beta-adrenergen Rezeptoren bzw. die beta-adrenerge Wirkung in enger Beziehung zur Adenylcyclase stehen. Die Spezifität der Wirkung ist eine Eigenschaft des Rezeptors, der an die Adenylcyclase gekoppelt ist (Robison et al. 1971, zit. n. Weidinger 1973 (132)). Die Stimulierung der Beta-Rezeptoren führt über das Enzym Adenylcyclase zu einem Anstieg von Cyclic Adenosin-3,5-monophosphat (cAMP), das die weiteren hormonspezifischen Reaktionen auslöst. (Bär zit. n. Weidinger et al. (132)). Die Frage wie beta-sympathikomimetische Substanzen die cAMP-Bildung in Organen und Zellen stimulieren und gleichzeitig organverschiedene unterschiedliche Wirkungen wie Permeabilitätsänderungen, Glykogenolyse, Lipolyse und Proteinsynthese hervorrufen, ist nicht gelöst. Die verschiedenen Zellen besitzen aber unterschiedliche Enzymausstattungen, so daß die Stimulierung des Rezeptors je nach Zelle nur bestimmte Reaktionen auslöst (Hardeland zit. n. Weidinger et al. (132)).

Die durch verschiedene beta-sympathikomimetische Substanzen ausgelöste Relaxation des Myometriums kommt durch den jeweiligen An-

stieg von cAMP zustande. Der Mechanismus, durch den cAMP die Relaxation herbeiführt, ist nicht völlig geklärt. Einigkeit besteht jedoch darüber, daß Kalzium als Hauptfaktor in diesem Prozeß fungiert:

Kalzium vermittelt die Koppelung zwischen den elektrischen Vorgängen an der Membran und dem mechanischen Vorgang im Zellinnern. Wir wissen, daß Kalzium im Uterusmuskel sowohl direkt in der Zellmembran in sog. Kalziumvesikeln, als auch im Zellinnern in den Mitochondrien vorliegt. Bei der Depolarisation wird soviel Kalzium aus seinen Depots in das Zellinnere geschleust, daß die intrazelluläre Konzentration an freiem Kalzium auf 10^{-5} Molar ansteigt (Huxley 1969, Moore et al. 1970, zit. n. Weidinger (133)). Dadurch kommt es zur Aktivierung der Myofibrillen-ATP-ase, die Myofibrillen werden befähigt, energiereiches Phosphat zu spalten und sich damit zu kontrahieren. Umgekehrt führt ein Kalziumentzug aus dem Innern der Zelle bei Unterschreitung eines gewissen Spiegels zur Relaxation der Uterusmuskelfaser. Die Rückführung der Kalziumionen aus dem Zellinnern in die Depots der Zellmembran übernimmt die cAMP. Dieser Prozeß läuft ständig in Form einer Pumpwirkung ab (Weidinger 1975 (133)).

Schild (zit. n. Weidinger (133)) hat 1967 bewiesen, daß diese Erschlaffung der Uterusmuskulatur auch bei vollständiger Depolarisation eintritt, wenn cAMP anwesend ist.

Der Kalziummechanismus beweist, daß zur Herbeiführung einer Muskelrelaxation elektrische Vorgänge an der Zellmembran nicht zwingend notwendig sind.

Die Anwesenheit der verschiedenen Sympathikomimetika soll die Erregbarkeit der Zellmembran stark beeinflussen (Jung (76)). Da andere membranaktive Substanzen wie Oxytocin, Prostaglandine, Östrogene und Progesteron ebenfalls Einfluß auf die myometriale Zellmembran nehmen, ist ersichtlich, wie vielschichtig und komplex der Vorgang der Erregungsauslösung am schwangeren und geburtsreifen Uterus im Gesamtsystem der mütterlichen humoralen und vegetativ-nervösen Faktoren sowie der fetalen und plazentaren Steuerungsvorgänge geregelt wird. Fehlende Abstimmung zwischen erregungs-

auslösenden und erregungshemmenden Vorgängen muß zwangsläufig zu einem pathologischen Kontraktionsbild unter der Geburt führen.

2. Uteruskontraktionen und uterine Durchblutung

Die Sauerstoffaufnahme des Uterus und das O_2 -Angebot an den Feten sind von der Durchblutung des Uterus abhängig (Parer et al. (110), Künzel et al. (89)).

Untersuchungen am Meerschweinchen (Künzel (87)) haben gezeigt, daß bis zu einer Uterusdurchblutung von 100 ml/kg/min. die Sauerstoffaufnahme des Uterus ansteigt, bei höheren Durchblutungsgrößen dann gleich bleibt. Wenn die Uterusdurchblutung jedoch unter 80 ml/kg/min. abfällt, erfolgt eine deutliche Abnahme des uterinen Sauerstoffverbrauchs.

Ähnliche Beziehungen bestehen auch beim Menschen. Das heißt, sinkt die uterine Durchblutung unter einen Grenzwert ab, ist die uterine O_2 -Aufnahme reduziert und die Oxygenation des fetalen Blutes eingeschränkt (Künzel (94)).

Tierexperimentelle Untersuchungen mittels radioaktiver Markierung haben bestätigt, daß eine Abnahme der uterinen Durchblutung eine Reduktion der plazentaren Durchströmung zur Folge hat (Makowski et al 1968, Duncan et al. 1969, Lees et al. 1971, zit. n. Künzel (90)) und damit den Gas- und Stoffaustausch in der Plazenta beeinträchtigt.

In Einklang zu experimentellen Untersuchungen von Ahlquist et al. (1) sowie Greiss (47) konnte Mosler (101) am Uterus-Gefäß-Präparat des Menschen zeigen, daß nur aktive, einen gewissen Schwellenwert überschreitende Kontraktionen der Uteruswand über eine Drosselung des Gefäßsystems eine Minderdurchblutung bewirken. Eine Steigerung des Innendruckes vom cavum uteri aus und damit eine passive Dehnung der Gebärmutterwand beeinflußt die Durchblutung nicht.

Welche pathophysiologischen Veränderungen der uterinen Durchblutung erfolgen nun durch die Kontraktionen des Uterus? Die uterine Durchblutung ist eine Funktion des Perfusionsdruckes, d. h. der Differenz zwischen arteriellem Mitteldruck und

venösem Blutdruck bzw. Amniondruck und des uterinen Gefäßwiderstandes (Künzel (90), (91)). Es besteht hierbei eine exponentielle Korrelation, d. h. bei relativ geringer Abnahme des Perfusionsdruckes, fällt die Uterusdurchblutung steil ab. Eine ebenso exponentielle Abhängigkeit besteht zwischen der Uterusdurchblutung und dem uterinen Gefäßwiderstand (Künzel (88)). Zwischen dem uterinen Gefäßwiderstand und dem Herzminutenvolumen besteht eine signifikante Beziehung, d. h., wenn das Herzminutenvolumen abfällt, steigt der uterine Gefäßwiderstand an (Künzel (88)).

Störungen, die den Perfusionsdruck erniedrigen und/oder den Strömungswiderstand erhöhen, vermindern also die Uterusdurchblutung (Tab. 1).

Tabelle 1: Darstellung verschiedener Faktoren, die zu einer Verminderung der uterinen Durchblutung führen (nach Künzel)

Perfusionsdruck (↓)	Blutdruck (↓)
	z. B. Herzminutenvolumen (↓)
	Amniondruck (↑)
	z. B. Wehentätigkeit
	Zentral-venöser Blutdruck (↑)
	z. B. Rechtsherz-Insuffizienz
Strömungswiderstand (↑)	Gefäßwiderstand (↑)
	z. B. Schock (hämorrhagisch, operativ, traumatisch)
	EPH-Syndrom
	Viskosität (↑)
	Extramuraler Druck (↑)

Anhand der, durch zahlreiche Untersuchungen an Schwangeren untermauerten Modellvorstellung von Künzel wird versucht, den quantitativen Zusammenhang zwischen Uterusdurchblutung und Wehentätigkeit darzulegen.

Unter physiologischen Bedingungen besteht während der Geburt ein arterieller Mitteldruck von 105 ± 13 mm Hg (Künzel et al. (93)), der durch ein konstantes Herzminutenvolumen aufrechterhalten wird. Durch den Strömungswiderstand, der in den Gefäßen vor der Plazenta lokalisiert ist, fällt der Blutdruck ab. Er beträgt im intervillösen Raum während der Relaxation des Uterus nur noch 10 mm Hg. Der Blutdruck im intervillösen Raum verhält sich nach Messungen von Schwarcz et al. (122) proportional dem Amniondruck und entspricht damit etwa dem zentralvenösen Blutdruck. Die Differenz zwischen arteriellem Mitteldruck und dem intervillösen Blutdruck, der Perfusionsdruck, entspricht 95 mm Hg und ist die treibende Druckdifferenz für eine ausreichende Uterusdurchblutung.

Die treibende Druckdifferenz kann durch zwei Faktoren vermindert werden:

1. Durch den Abfall des arteriellen Mitteldruckes und
2. durch den Anstieg des Amniondruckes und damit auch des intervillösen Blutdruckes.

Durch die Kontraktion der Uterusmuskulatur steigt der Amniondruck und der Druck im intervillösen Raum an. Dieser Druckanstieg führt zu einer Reduktion des Perfusionsdruckes. Neben dem Abfall des Perfusionsdruckes wird die uterine Durchblutung durch die Kompression der im Myometrium verlaufenden Arterien eingeschränkt (Borell et al. (18), Hendricks (54)). Als Folge dieser Kompression nimmt der Strömungswiderstand in diesen Gefäßen zu.

Die Wehentätigkeit bedingt also eine Reduktion der Uterusdurchblutung, weil der Perfusionsdruck abnimmt und der uterine Gefäßwiderstand ansteigt.

Unter physiologischen Bedingungen bedeutet das Einsetzen der Wehen-

tätigkeit mit vorübergehender Verminderung der uterinen Durchblutung keine Einschränkung des Sauerstoffangebots an den Feten (Künzel (90)). Die durch normale Kontraktionen bedingten, zur Hypoxie führenden uterinen Zirkulationsstörungen im Myometrium, führen zu einem diaplazentaren Übertritt des entstehenden Laktats. Die Bedeutung dieser sogenannten Transfusionsazidose (Vedra (131), Caffier et al. (21), Wulf et al. (136), Kubli (85)) für den Feten ist jedoch gering. Bei bereits reduzierter Uterusdurchblutung wie zum Beispiel beim EPH-Syndrom oder im Schock mit folgender Widerstandserhöhung im maternen Organismus, verursacht die Wehentätigkeit eine Reduktion der O_2 -Versorgung des Feten (Künzel (91)). Quantitative Untersuchungen von Obolensky (109) über den Einfluß der Uterusaktivität auf den Säure-Basen-Haushalt während der Eröffnungsperiode haben ergeben, daß eine normale Wehentätigkeit den Säure-Basen-Haushalt nicht beeinflusst, während die hyperaktive Uterusmotilität zunächst bei eingeschränkter, dann aber auch bei normaler Plazentafunktion zur Entwicklung einer respiratorischen und später auch metabolischen Azidose führt. Diese Azidose stellt die Folge einer fetalen Hypoxie aufgrund einer Störung des feto-maternellen Stoffaustausches dar (Kubli (85)).

Auf eine Verminderung des O_2 -Angebotes reagiert der Fet mit einer Änderung seiner Herzfrequenz (Caldeyro-Barcia et al. (24), Wood et al. (135), Künzel (92), Schulz et al. (121)). Der plötzliche Abfall der fetalen Herzfrequenz von einem physiologischen oder pathologischen basalen Frequenzniveau ist Zeichen eines O_2 -Mangels des Feten. Rezidivierende Hypoxien führen durch den Laktatanfall zu einer Verminderung des Pufferbasenbestandes und zur metabolischen Azidose des Feten (Khazin et al. (78)).

Haben fetale Dezelerationen ihre Ursache in der Kontraktion der Uterusmuskulatur so sind sie mit Beta-Sympathikomimetika zu beeinflussen.

3. Historischer Überblick über uteroinhibitorische Substanzen

Bevor auf die verschiedenen Substanzen im einzelnen eingegangen wird, sei kurz ein Überblick über die Indikationsbereiche der prophylaktischen und therapeutischen Tokolyse des schwangeren Uterus gegeben.

Wehenhemmende Substanzen haben folgende Indikationsbereiche:

a) Pathologische Zustände vorwiegend uteriner Genese

Dazu zählt man den drohenden Abort, die drohende Frühgeburt, uterine Dystokien unter der Geburt mit Hypertonie, Tachysystolie, Hypertokie, Diskoordination, der Wehensturm (z. B. bei verschleppter Querlage), die zervikale Dystokie mit rigidem Muttermund und Operationen am graviden Uterus wie Zerclage, Myomenukleation.

b) Zustände vorwiegend fetoplazentarer Genese

Dazu zählt die Blutung bei Plazenta praevia und die Gestose.

c) Extrauterine Ursachen einer vorzeitigen Wehentätigkeit sind alle Operationen im Bauchraum (z. B. Appendektomie), die Pyelonephritis, Gallen- und Nierenkoliken (reflektorisch drohende vorzeitige Wehentätigkeit), psychische Ausnahmesituationen und eine zu heftige Obstipationstherapie mit Laxantienabusus.

Eine der Hauptbestrebungen der Geburtshilfe in den letzten zwei Jahrzehnten ist die Darstellung und Erprobung von Medikamenten, die bei geringen materalen und fetalen Nebenwirkungen eine effektive Hemmung der vorzeitig einsetzenden, der rechtzeitigen aber zu starken oder unkoordinierten Wehentätigkeit bewirken können. Die medikamentöse Wehenhemmung ist heute noch als symptomatische Therapie aufzufassen, da die Ursache der Uterusdysregulation in den meisten Fällen nicht bekannt ist. Von der Anwendung mancher anfänglich hoffnungsvoll eingesetzten Substanzen ist wegen Unwirksamkeit sowie des Auftretens von Nebenwirkungen oder der Umständlichkeit der Handhabung später wieder abgesehen worden.

tätigkeit mit vorübergehender Verminderung der uterinen Durchblutung keine Einschränkung des Sauerstoffangebots an den Feten (Künzel (90)). Die durch normale Kontraktionen bedingten, zur Hypoxie führenden uterinen Zirkulationsstörungen im Myometrium, führen zu einem diaplazentaren Übertritt des entstehenden Laktats. Die Bedeutung dieser sogenannten Transfusionsazidose (Vedra (131), Caffier et al. (21), Wulf et al. (136), Kubli (85)) für den Feten ist jedoch gering. Bei bereits reduzierter Uterusdurchblutung wie zum Beispiel beim EPH-Syndrom oder im Schock mit folgender Widerstandserhöhung im maternen Organismus, verursacht die Wehentätigkeit eine Reduktion der O_2 -Versorgung des Feten (Künzel (91)). Quantitative Untersuchungen von Obolensky (109) über den Einfluß der Uterusaktivität auf den Säure-Basen-Haushalt während der Eröffnungsperiode haben ergeben, daß eine normale Wehentätigkeit den Säure-Basen-Haushalt nicht beeinflusst, während die hyperaktive Uterusmotilität zunächst bei eingeschränkter, dann aber auch bei normaler Plazentafunktion zur Entwicklung einer respiratorischen und später auch metabolischen Azidose führt. Diese Azidose stellt die Folge einer fetalen Hypoxie aufgrund einer Störung des feto-maternellen Stoffaustausches dar (Kubli (85)).

Auf eine Verminderung des O_2 -Angebotes reagiert der Fet mit einer Änderung seiner Herzfrequenz (Caldeyro-Barcia et al. (24), Wood et al. (135), Künzel (92), Schulz et al. (121)). Der plötzliche Abfall der fetalen Herzfrequenz von einem physiologischen oder pathologischen basalen Frequenzniveau ist Zeichen eines O_2 -Mangels des Feten. Rezidivierende Hypoxien führen durch den Laktatanfall zu einer Verminderung des Pufferbasenbestandes und zur metabolischen Azidose des Feten (Khazin et al. (78)).

Haben fetale Dezelerationen ihre Ursache in der Kontraktion der Uterusmuskulatur so sind sie mit Beta-Sympathikomimetika zu beeinflussen.

3. Historischer Überblick über uteroinhibitorische Substanzen

Bevor auf die verschiedenen Substanzen im einzelnen eingegangen wird, sei kurz ein Überblick über die Indikationsbereiche der prophylaktischen und therapeutischen Tokolyse des schwangeren Uterus gegeben.

Wehenhemmende Substanzen haben folgende Indikationsbereiche:

a) Pathologische Zustände vorwiegend uteriner Genese

Dazu zählt man den drohenden Abort, die drohende Frühgeburt, uterine Dystokien unter der Geburt mit Hypertonie, Tachysystolie, Hypertokie, Diskoordination, der Wehensturm (z. B. bei verschleppter Querlage), die zervikale Dystokie mit rigidem Muttermund und Operationen am graviden Uterus wie Zerclage, Myomenukleation.

b) Zustände vorwiegend fetoplazentarer Genese

Dazu zählt die Blutung bei Plazenta praevia und die Gestose.

c) Extrauterine Ursachen einer vorzeitigen Wehentätigkeit sind alle Operationen im Bauchraum (z. B. Appendektomie), die Pyelonephritis, Gallen- und Nierenkoliken (reflektorisch drohende vorzeitige Wehentätigkeit), psychische Ausnahmesituationen und eine zu heftige Obstipationstherapie mit Laxantienabusus.

Eine der Hauptbestrebungen der Geburtshilfe in den letzten zwei Jahrzehnten ist die Darstellung und Erprobung von Medikamenten, die bei geringen materalen und fetalen Nebenwirkungen eine effektive Hemmung der vorzeitig einsetzenden, der rechtzeitigen aber zu starken oder unkoordinierten Wehentätigkeit bewirken können. Die medikamentöse Wehenhemmung ist heute noch als symptomatische Therapie aufzufassen, da die Ursache der Uterusdysregulation in den meisten Fällen nicht bekannt ist. Von der Anwendung mancher anfänglich hoffnungsvoll eingesetzten Substanzen ist wegen Unwirksamkeit sowie des Auftretens von Nebenwirkungen oder der Umständlichkeit der Handhabung später wieder abgesehen worden.

3.1. Opiate

Aus der Reihe der Opiumalkaloide und ihrer Derivate sind in der Geburtshilfe Morphin, Pethidin (Dolantin^(R)) und Papaverin zur Wehenhemmung verwendet worden.

So empfiehlt Guggisberg 1939 (49) Opiate zur Regulation von "Krampfwehen" und Herrnberger (56) befürwortet im gleichen Jahr die Anwendung von 0,02 g Morphin zur Ruhigstellung des Uterus bei Plazenta praevia. 1952 berichten Helbing et al. (53) über die Beseitigung einer kindlichen Asphyxie, bedingt durch Dauerkontraktion des Uterus nach Gabe von Dolantin.

Bereits 1947 weist Richter (111 a) nach Gabe von Morphinum hydrochloricum am Uterus von Meerschweinchen und Ratten stets eine andauernde und äußerst kräftige Zunahme des Tonus und der Amplitudenschwankung nach und warnt deshalb dringend vor der Morphinum-Anwendung bei Wehensturm oder drohender Uterusruptur.

Man weiß heute, daß keine Substanz der Opiatgruppe in therapeutischer Dosierung in der Lage ist, den Uterus ruhigzustellen, insbesondere nicht Morphin und Pethidin. Beide Substanzen wirken auf das ZNS und rufen einen analgetischen und hypnotischen Effekt hervor. Aufgrund ihrer atemdepressorischen Eigenschaft beeinflussen sie das Atemzentrum des Früh- und Neugeborenen besonders nachteilig.

Morphin und Dolantin sind früher der inhomogenen Gruppe der als "Spasmolytika" angewandten Substanzen zugerechnet worden. Anhand von elektrophysiologischen Untersuchungen und Tierexperimenten weist Jung 1962 (69) auf die Art- und Wirkungsverschiedenheit der Spasmolytika hin und unterscheidet zwischen einer muskulotropen, neurotrop-analgetischen und anticholinergischen Wirkung. Morphin und Dolantin sind nach dieser Einteilung der Gruppe mit neurotrop-analgetischer Wirkung zuzuordnen.

Die früher weit verbreitete Auffassung, nach der Morphin und Pethidin einen hemmenden Einfluß auf die Wehentätigkeit haben sollen, beruht auf subjektiven Eindrücken: die massive Schmerzlin-

derung läßt die Gebärende ruhig und somit wehenlos erscheinen. Erst die Einführung der internen Tokographie durch Alvarez und Caldeyro-Barcia 1948 (4) hat eine quantitative Wehenmessung ermöglicht. Mit Hilfe dieser Untersuchungsmethode können Caldeyro-Barcia et al. 1955 (22) und Eskes 1962 (36) nach Applikation therapeutischer Morphindosen keine signifikante Änderung der Uterusmotilität und des Basaltonus nachweisen.

Pethidin, ein Morphinderivat, wird 1939 von Eisleb und Schaumann (zit. n. Huber (58)) synthetisiert und von Benthin (10) in die Geburtshilfe eingeführt. Tokographische Ergebnisse von Huber (58) am Uterus der gebärenden Frau weisen 1956 mit Dolantin nach intramuskulärer Injektion in 28 von 32 Fällen einen geradezu oxytocischen Effekt mit beträchtlicher Tonuszunahme und Frequenzsteigerung nach.

Während Siener 1962 (124) auf Grund tokographischer Untersuchungen Dolantin für völlig wirkungslos i. S. einer Spasmolyse oder Inhibition am Uterus erklärt, bestätigen Jung 1963 (70) und Hüter et al. 1968 (59) den oxytocischen Effekt des Dolantins.

Der Wirkungsmechanismus der Dolantinwirkung auf den Uterus ist nicht bekannt. Nachdem Boden 1967 (16) mit Hilfe der Tokoallographie den Nachweis erbracht hat, daß Analgesie und Tonuserhöhung unabhängig voneinander mit zeitlich unterschiedlichen Wirkungsmaxima auftreten, grenzt er zwei phasendifferente Effekte ab:

1. Eine direkte myotrope Wirkung ähnlich wie die Oxytocinstimulierung über eine Änderung des Membranpotentials und
2. eine indirekt myotrope Wirkung über eine zentrale Beeinflussung hypothalamischer Schaltzentren.

Dolantin wird heute nur noch zur Schmerzlinderung bei ängstlichen und verspannten Patientinnen zur zentralen Unterbrechung des Circulus vitiosus Angst-Verspannung-Schmerz angewendet.

Papaverin, kein eigentliches Opiat im strengen Sinn ist aus der Isochinolingruppe der Opiumalkaloide von Merck (zit. n. Mosler (105)) 1848 isoliert worden und gilt als klassisches muskulotropes Spasmolytikum.

Muskulotrop spasmolytische Substanzen greifen direkt an der glatten Muskelzelle an und setzen über die sog. elektro-mechanische Entkoppelung die Erregbarkeit der Muskelfaser herab. Es kommt bei funktionierendem Erregungsapparat und gegebenem elektrischen Befehl zu einem Nichtreagieren der Myofibrillen (ausbleibende mechanische Antwort) (Jung (69)). Der Wirkungsmechanismus wird heute durch einen kalziumantagonistischen Effekt zu erklären versucht (Grün et al. (48), Fleckenstein et al. (38)).

Besonders ausgeprägt ist die Papaverinwirkung, wenn ein Spasmus vorliegt.

Die klinische Anwendung von Papaverin zur Tono- und Tokolyse scheitert an den Nebenwirkungen der dafür benötigten hohen Konzentration (Mosler und Schwalm (102), Mosler (103)). Die Nebenwirkungen sind vorwiegend kardiovaskulärer Art mit negativ dromotroper und bathmotroper Wirkung am Herzmuskel und allgemeiner Blutdrucksenkung. Darüber hinaus kommt es zur Darmatonie, Übelkeit, Erbrechen (Kuschinsky et al. (96)).

3.2. Benzodiazepinderivate

Die Benzodiazepinderivate mit ihren Vertretern Chlordiazepoxid (Librium^(R)) und Diazepam (Valium^(R)) zählen zu den Psychopharmaka und werden unter die Gruppe der Tranquillantien eingereiht (96). Ihre zentralnervöse Wirkung besteht in einer Dämpfung des limbischen Systems (Akert und Hummel, zit. nach Artner (5)). Dem limbischen System ist die Schlüsselstellung für das emotionale Verhalten zuzuordnen. Über seine Verbindungen zum Hypothalamus bzw. zur Formatio reticularis (Artner (5)) kommt ihm die Steue-

rung vegetativ innervierter Organe zu. Als psycho-vegetatives Schaltzentrum steht es im Mittelpunkt des Circulus vitiosus Angst-Spannung-Schmerz. Die Benzodiazepinderivate führen zu einer Hemmung psychomotorischer Funktionen mit entspannendem, beruhigendem und schlafanstoßendem Effekt und zu einer Erschlaffung der quergestreiften Muskulatur, die auf einer Hemmung spinaler polysynaptischer Reflexe beruht (Frey, Katz et al., zit. nach Hüter (60)).

Valium hat im therapeutischen Bereich (10 - 20 mg) keine analgesierende Wirkung (Jung (71)), in großen Dosen führt es zu einer Beeinträchtigung des Sensoriums (Morillo, Messmer, Randall, zit. nach Hüter (60)).

Valium tritt diaplazentar auf den Feten über (Bepko et al., Cavanagh et al., zit. nach Hüter (60)), unerwünschte Nebenerscheinungen beim Feten treten aber nicht auf.

1962 glauben Berger und Neuweiler (11) einen zweiten, peripher-muskulotropen Angriffspunkt der Benzodiazepinderivate entdeckt zu haben. Sie haben an isolierten menschlichen Uterusstreifen eine eindeutige Motilitätshemmung festgestellt. In Abhängigkeit von der Dosierung erfolge zuerst eine Verminderung des Basaltonus, bei höherer Dosierung eine Reduktion der Kontraktionsfrequenz und der Wehenamplitude. Valium habe dabei einen 5mal stärkeren Effekt als Librium (Berger (12)).

Die Ergebnisse sind Anlaß zu einer auf breiter Basis durchgeführten klinischen Prüfung gewesen. In der Folgezeit haben eine Reihe von Autoren recht optimistisch über den wehenhemmenden Effekt von Valium berichtet, vorwiegend bei drohender Fehl- und Frühgeburt (Schultze et al. 1963 (119), Boden 1964 (15), Meyberg 1965 (99)).

Demgegenüber warnen Mosler und Schwalm 1965 (102) vor der klinischen Verwendung der Benzodiazepinderivate. Zwar können sie bei in vitro-Versuchen am isolierten Rattenuterus und am menschlichen Uterusstreifen den tokolytischen Effekt dieser Substanzen demonstrieren, jedoch verursacht nach ihrer Meinung die notwen-

dige Erfolgsdosis toxische Nebenwirkungen auf die Mutter bei Unschädlichkeit für das Kind (Husslein (67), Hüter (60)). Bei den meisten Autoren, die sich bei ihren klinischen Untersuchungen auf objektive tokographische Verfahren stützen, besteht bald Einigkeit darüber, daß Valium in therapeutischen Dosen nicht in der Lage ist, eine regelmäßige, eingefahrene Wehentätigkeit während der Eröffnungsperiode zuverlässig zu hemmen und den Tonus zu senken. (Saameli 1964 (113), Husslein 1964 (67), Brunner 1964 (20), Froewis et al. 1964 (40), Jung et al. 1966 (71).)

Valium wird heute nur noch zur Geburtserleichterung wegen seiner psychosedierenden, anxiolytischen Wirkung gegeben. Es beugt dem Auftreten eines Angst-Spannung-Schmerz-Syndroms vor, bzw. durchbricht einen vorhandenen Circulus vitiosus. Gleichzeitig kommt es zu Relaxation der Beckenbodenmuskulatur.

3.3. Inhalationsnarkotika

Die hemmende Wirkung von Inhalationsnarkotika auf die Wehentätigkeit ist seit langem bekannt. Mit den Inhalationsnarkotika stehen in der Geburtshilfe zum ersten Mal Kurzzeit- und Notfallwehenhemmer zur Verfügung.

Das älteste Inhalationsnarkotikum ist der

Äther, der 1842 erstmalig von William Crawford Long (Jefferson, Georgia, USA) für eine Narkose verwendet worden ist (Killian, (79)). 1941 beschreibt Franken (39) den stark uteruswirksamen Äther als "Wehenmörder".

Zur Aufrechterhaltung des Narkose-Toleranzstadiums mit erwünschter Hemmung der Uterusmotilität sind 3 - 4 Vol. % Äther in der Atemluft notwendig (96). Die Applikation erfolgt mit dem Ätherverdampfer. Bei weiterer Erhöhung der Ätherkonzentration werden das Vasomotoren- und Atemzentrum als die letzten funktionieren-

den Hirnabschnitte ausgeschaltet. Im Verlauf einer Äthernarkose durchläuft die Patientin sowohl beim Einschlafen, wie auch beim Erwachen ein Exzitationsstadium mit motorischer Unruhe, Übelkeit und Erbrechen. Dies hängt wesentlich mit dem Löslichkeitskoeffizienten zusammen (96). Dem Vorteil der relativ geringen Toxizität sowie der einfachen Anwendbarkeit des Äthers stehen zwei weitere Nachteile gegenüber: Die dosisabhängige Schleimhautreizung mit Hypersekretion im Respirationstrakt und Gefahr einer postnarkotischen Pneumonie sowie die Explosibilität des Äther-Luftgemisches (96).

Die in der Folgezeit synthetisierten Dampfnarkotika wie Chloroform, Trichloräthylen und Chloräthyl sind wegen ihrer Nachteile (geringe therapeutische Breite, hohe Toxizität des Chloräthyls u.a.m.) heute nicht mehr in Verwendung (Hüter (61)).

Halothan, ein stark wirkendes Narkotikum, das wegen seiner geringen Toxizität bevorzugt eingesetzt wird, ist 1956 von Suckling (zit. nach Beck (8)) synthetisiert worden. Im Vergleich zu den anderen Inhalationsnarkotika weist Halothan wesentliche Vorteile auf. Es ist weder brennbar noch explosibel, führt zu keiner vermehrten Schleimsekretion im Respirationstrakt (Beck (8)) und verursacht erst bei wiederholter Anwendung eine Leberschädigung (96).

Halothannarkosen sind gut steuerbar. Der Narkoseeintritt und -austritt erfolgt schnell innerhalb von Minuten ohne Exzitation und toxische Nebenwirkungen (Hüter (61)). Die zur Aufrechterhaltung des Toleranzstadiums notwendigen Atemkonzentrationen liegen zwischen 0,5 und 1,5 Vol. % (96). Klinisch stellt sich die Tokolyse und Basaltonussenkung des Uterus dosisabhängig schon bei relativ geringer Narkosetiefe gleichzeitig mit dem Bewußtseinsverlust der Mutter ein (Embrey et al. (35)).

Nach Absetzen der Halothanzufuhr sind beide Effekte rasch reversibel: das Bewußtsein kehrt zurück und eine Phase mit normaler Wehentätigkeit schließt sich an (Hüter (61)).

Folgende nachteilige Wirkungen sind besonders bei Überdosierung

zu befürchten: Durch Sensibilisierung der Barorezeptoren im Karotissinus kommt es zu einer peripheren Vasodilatation mit Blutdruckabfall, Hemmung der Kontraktionskraft des Herzens mit Reduktion des Schlagvolumens (Morgenstern et al. (100) und Bradykardie (Kuschinsky et al. (96)). Gleichzeitig sensibilisiert Halothan das Herz gegen Katecholamine und führt zu Arrhythmien (96).

Halothan hemmt das Atemzentrum und überschreitet innerhalb von 2 Minuten die Plazentaschranke. Bei therapeutischer Dosierung führt Halothan beim Kind weder zur Atemdepression noch zu kardiovaskulären Nebenwirkungen. Bei asphyktischen und unreifen Kindern ist wegen der Vorschädigung bzw. Unreife des Atemzentrums und der Fermentsysteme Vorsicht geboten.

Der Wirkungsmechanismus von Halothan ist nicht eindeutig geklärt. Einigkeit herrscht darüber, daß dem Halothan die gleichen Mechanismen wie den anderen Inhalationsnarkotika zu Grunde liegen (Embrey et al. (35), Morgenstern et al. (100), Hauschild et al. (51), (52)).

Bekannt ist, daß die Narkotika sehr unterschiedlich wasser-, blut- und lipoidlöslich sind. Zur Erreichung der notwendigen Konzentrationen im Zentralnervensystem werden daher verschiedene Konzentrationen in der Atemluft und im Blut benötigt. Narkotika mit schlechter Blut- bzw. Lipoidlöslichkeit müssen unter einem hohen Partialdruck, Narkotika mit guter Löslichkeit dagegen nur unter einem geringen Partialdruck verabreicht werden (Kuschinsky et al. (96)).

Hüter und Schmitt zeigen 1968 (62), daß der Halothaneffekt am isolierten Uterusmuskel auslösbar ist und vermuten deshalb einen peripheren, d. h. im Uterusmuskel selbst gelegenen Angriffspunkt.

Mosler und Schwalm (102, 103) vertreten die Ansicht, daß die Gasnarkotika membranaktiv sind: Durch Hemmung der Erregungsbildung und -leitung sinkt die Zahl der Aktionspotentiale, und es kommt zur Hemmung der Uteruskontraktionen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Inhalationsnarkotika und speziell das Halothan eine sofort einsetzende, zeitlich limitierte, effektive Tokolyse und Basaltonussenkung am Uterus ermöglichen.

Ihr Indikationsgebiet sind pathologische Zustände innerhalb der Eröffnungsperiode, die eine Kurzzeit- oder Notfallwehenhemmung erforderlich machen: Wehensturm bei verschleppter Querlage, drohende Uterusruptur, hypertone Wehentätigkeit, Nabelschnurvorfall u.a.m..

Der unbestreitbare Nachteil der gasförmigen Narkotika ist die erschwerte Anwendung, die an eine Apparatur und die technischen Einrichtungen einer Klinik gebunden sind.

3.4. Äthanol

Äthylalkohol ist wohl eines der ältesten Arzneimittel. Schon im Mittelalter wurde er von den Hebammen zur Linderung des Wehenschmerzes verwendet (Baumgarten (6), Chapman et al. (26)). 1947 hat Richter (111 a) bei Studien der Uterusmotilität am Magnus-Kehrer-Präparat den Alkohol als kontraktionshemmende und tonussenkende Substanz beschrieben. Belinkoff et al. (9) und Chapman et al. (26) greifen 1950 bzw. 1951 die Anwendung von Alkoholinfusionen zur geburtshilflichen Analgesie während der Eröffnungsperiode wieder auf. Dabei beschreiben beide Autoren, daß eine zu früh - bei noch nicht eingefahrener Wehentätigkeit - verabreichte Äthanolinfusion zu einer Unterdrückung der Uterusaktivität führt.

Es ist das Verdienst von Fuchs et al. 1963 (41) am graviden Kaninchenuterus in situ nachgewiesen zu haben, daß Äthanol die Wehenhemmung durch eine Inhibition der Oxytocinfreisetzung in der Neurohypophyse bewirkt. Untersuchungen an Frauen, die 100 ml Cognac getrunken haben, weisen auf den gleichen Wirkungsmechanismus hin. Der, in den ersten Tagen nach der Entbindung durch das

Stillen normalerweise hervorgerufene Oxytocineffekt unterbleibt nach der Alkoholaufnahme (Fuchs et al. 1963 (42)). Auf Grund tier-experimenteller Ergebnisse am isolierten Uterus von Ratten und Mäusen halten Hüter et al. 1968 (63) zusätzlich einen peripheren und uterinen Angriffspunkt für möglich. Die Autoren ziehen dabei eine Äthanol-induzierte Erhöhung der Oxytocinase-Aktivität und/oder eine Blockade der Oxytocin-Rezeptoren mit sekundärer oder direkter papaverinähnlicher Toko- und Tonolyse in Erwägung.

Fuchs et al. (43) haben erstmals bei drohender Frühgeburt eine 9,5 %ige Alkohollösung in 5 %iger Dextrose verabreicht. Zur Initialtherapie empfehlen die Autoren 15 ml/kg Körpergewicht innerhalb von 2 Stunden. Zur Aufrechterhaltung des zu erwartenden Blutalkoholspiegels von 0,09 - 0,16 % haben sie dann 6 Stunden lang 1,5 ml/kg Körpergewicht/Stunde infundiert. Die Autoren können den wehenhemmenden Effekt der Äthanolinfusion nachweisen. Die Wehenhemmung tritt klinisch meist mit dem Zeitpunkt der nar-kotischen Wirkung ein. Auch bei 10 Frauen während der Eröffnungsperiode mit mäßigen Kontraktionen und einem Muttermundsbefund zwischen 3 und 6 cm wenden die Autoren die genannte Alkoholinfusion über 1 - 10 Stunden an: Dabei tritt bei 5 Gebärenden eine vollständige Wehenhemmung mit Abnahme der Wehenfrequenz und -intensität auf, zwei Patientinnen sprechen auf eine exogene Oxytocin-Gabe prompt an, während bei den letzten drei Frauen spontan nach 6 - 10 Stunden die Wehentätigkeit wieder beginnt.

Die Tatsache, daß der Uterus während der Alkoholinfusion auf exogen zugeführtes Oxytocin seine Wehentätigkeit wieder aufnimmt, stellt nach Fuchs einen weiteren Beweis für die Annahme einer zentralnervösen Wirkung des Äthanols dar.

Wesentliche Nebenwirkungen beim Feten sind nicht beobachtet worden (9, 26, 43).

An einem größeren Kollektiv haben Hüter et al. 1972 (64) die klinische Verlässlichkeit und Wirksamkeit des geburtsaufschiebenden Effektes einer Alkoholtherapie als mäßig bezeichnet. Statistisch gesicherte Erfolgsberichte liegen jedoch bis heute nicht vor. Das Ausmaß der Nebenwirkung der Alkoholinfusion ist bedingt durch die

zur Wehenhemmung erforderliche hohe Initialdosierung. Alkohol wirkt auf das Zentralnervensystem dosisabhängig grundsätzlich ähnlich wie der Äther (96).

Ein zur Wehenhemmung erforderlicher Blutalkoholspiegel von 0,09 - 0,16 % führt über ein Stadium der Exzitation zu einem rausch-ähnlichen Zustand mit Somnolenz, Amnesie und Analgesie (9, 26, 43).

Baumgarten (6) empfiehlt deshalb zur Hemmung der Wehentätigkeit nur noch die exogene Alkoholmedikation (100 ml Cognac oder Whisky) als überbrückende Maßnahme für den Transport der Patientin in die Klinik.

In den USA ist der Alkohol heute noch die einzige zur Verfügung stehende tokolytische Substanz, da die Beta-Sympathikomimetika von der Food and Drug Administration (FDA) nicht zugelassen sind.

4. Wehenhemmung mit Beta-Sympathikomimetika

In den sechziger Jahren sind beta-sympathikomimetische Substanzen zur Hemmung der Uterusmotilität eingeführt worden. Sie haben sich als die zur Wehenhemmung effektivsten Substanzen erwiesen.

Bereits 1956 wird Isoxsuprin, eine adrenalinartige Verbindung von Moed und Van Dijk (zit. nach Allen et al. (3)) in Holland synthetisiert.

Pharmakologisch ist erstmals von Brücke et al. 1956 (19) ein selektiver Effekt von Isoxsuprin auf die glatte Muskulatur des Uterus und der Gefäße beschrieben worden. Dieser rein periphere Effekt ist durch eine Aktivierung der beta-adrenergen Rezeptoren in den Nervenendplatten erklärt (Lish et al. 1960 (97)) worden.

In Deutschland hat man dem pharmakodynamischen Effekt des Isoxsuprin zunächst wenig Beachtung geschenkt. Erstmals hat Bayer 1964 (7) auf einem Wehensymposium in Würzburg auf den uterosedativen Charakter des Isoxsuprin (Duvadilan^(R)) hingewiesen. Seine tokometrischen Messungen an Gebärenden basieren auf tierexperimentellen Untersuchungen von Lish et al. 1960 (97) sowie den klinischen Erfahrungen von Bishop et al. 1961 (14) und Hendricks et al. 1961 (55).

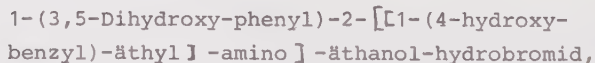
In weitgehender Übereinstimmung machen alle Autoren auf dosisabhängige Begleitsymptome während der Isoxsuprinmedikation aufmerksam. Besonders die wirksamste Applikationsform, die i. v. Dauertropfinfusion verursacht neben subjektiven Beschwerden wie Herzklopfen, Übelkeit, Erbrechen, erhebliche Blutdruckabfälle und einen Anstieg der mütterlichen und kindlichen Herzfrequenz. Unter Umständen tritt sogar ein bedrohlicher Kollaps auf. Da die geschilderten Nebenwirkungen im tokolytisch wirksamen Bereich selten ausbleiben, ist die praktische Brauchbarkeit dieser Substanzen deutlich eingeschränkt. Deshalb ist von der Herstellerfirma eine spezifisch wirksamere Substanz, DU 21220 Ritodrin entwickelt worden, die von Baumgarten (6) nach eingehender Prü-

fung wegen ihrer Kreislauffeffekte als immer noch nicht ideale Substanz angesehen wird.

Auf der Suche nach einer neuen Substanz bietet sich Buphenin, Nylidrin (Dilatol^(R)) an, ebenfalls ein Katecholaminderivat, dessen Strukturformel dem Isoxsuprin weitgehend ähnlich ist. Obwohl auch bei diesem Präparat noch Beeinträchtigungen der mütterlichen Herz-Kreislauf-Funktion auftreten, besteht im Vergleich zu anderen Substanzen doch schon eine verhältnismäßig günstige Relation zwischen dem Ausmaß der Nebenwirkungen und der tokolytischen Wirksamkeit (Mosler et al. 1965 (102), Wolff 1958 (134), Hüter et al. 1972 (64)).

4.1. Pharmakologische Daten von Th 1165 a

In neuester Zeit finden sich wesentlich günstigere Berichte über die klinische Verwendung einer tokolytisch wirksamen Substanz, die als Th 1165 a, Fenoterol (Partusisten^(R)) von der Fa. Boehringer, Ingelheim, entwickelt worden ist und durch Brugger und Morales-Olivas 1968 (zit. nach Boden et al. (17)) erstmals experimentelle und klinische Anwendung gefunden hat. Chemisch ist Th 1165 a das



eine Weiterentwicklung des vom Isoproterenol (Aludrin^(R)), abgeleiteten Orciprenalins. Bei allen diesen bisher erwähnten, sich in ihrer Struktur und ihrem chemischen Aufbau weitgehend ähnlichen Substanzen, handelt es sich funktionell um Derivate des Adrenalins, die im deutschen Sprachgebrauch als adrenerge oder sympathikomimetische Substanzen, im Englischen als Katecholamine bezeichnet werden.

Die Methylgruppe am Stickstoff ist verantwortlich für die Wirkung auf die Beta-Rezeptoren, wie aus dem Unterschied der Effek-

te von Adrenalin und Noradrenalin hervorgeht. Wird die Seitenkette am Stickstoff verlängert, wie dies auch beim Th 1165 a geschehen ist, so kommt es zu einer reinen Wirkung auf die Beta-Rezeptoren. Der pharmakodynamische Wirkungsmechanismus der Sympathikomimetika ist neurotroper Art und beruht auf einer Aktivierung der beta-adrenergen Rezeptoren in den peripheren Schaltzentren direkt an den kontraktile Elementen des Myometriums und bewirkt eine Relaxation des Uterus. Da sich diese Beta-Rezeptoren darüber hinaus auch an den Zellmembranen der gesamten glatten Muskulatur, am Herzen, im Fettgewebe und in der Leber befinden, ist eine Wirkung auf die Herz-Kreislauf-Funktion i. S. einer positiven Inotropie, einer positiven Chronotropie, einer positiven Dromotropie und peripheren Vasodilatation, auf die Bronchialmuskulatur i. S. einer Broncholyse, auf die Leber i. S. einer erhöhten Glykogenolyse und auf das Fettgewebe i. S. einer erhöhten Lipolyse unumgänglich. Über die heutigen Modellvorstellungen zur Beschaffenheit der Beta-Rezeptoren und das Zustandekommen der einzelnen Effekte ist bereits im Kapitel Physiologie berichtet worden.

Bei dem Versuch die Beta-Rezeptoren bestimmter Systeme - z. B. des Uterus - zu erregen, ist man aufgrund pharmakologischer Untersuchungen zu dem Ergebnis gekommen, daß die Annahme eines einheitlichen Beta-Rezeptortyps nicht ausreicht (Lands et al. zit. nach Streller (126)). Man unterscheidet heute Beta-1-Rezeptoren, die Herzstimulation und Lipolyse bewirken sollen, von Beta-2-Rezeptoren durch die Änderungen im Verhalten glattemuskulärer Organe, besonders Vasodilatation, Broncholyse und erhöhte Glykogenolyse vermittelt werden.

Th 1165 a gehört in die Gruppe der Beta-2-Sympathikomimetika mit vorwiegend selektiver Wirkung auf Uterus und Bronchien.

Der kompetitive Antagonismus zu dem bekannten Beta-Rezeptorenblocker Propanolol ist durch in vitro-Versuche demonstriert worden (Schörner 1970 (118)). Ein nicht kompetitiver Antagonismus besteht zwischen Th 1165 a und Oxytocin (Brugger et al. zit. nach Kords (83)), für den auch die unterschiedlichen Angriffs-

punkte beider Substanzen am Uterus sprechen (Jung et al. (74)).

Pharmakokinetische Untersuchungen beim Meerschweinchen und beim Menschen haben ergeben, daß Th 1165 a rasch eliminiert und metabolisiert wird (Kords (84)). Die Halbwertszeit der vorwiegend renalen Ausscheidung beträgt beim Menschen 6 - 7 Stunden (Traun-ecker (128)).

Kords (84) weist 1965 beim trächtigen Meerschweinchen, das wie der Mensch eine hämochoreale Plazenta besitzt, eine geringe Plazentagängigkeit von Th 1165 a nach.

Inzwischen ist mit C^{14} radioaktiv markiertem Th 1165 a eine geringe Plazentagängigkeit auch beim Menschen nachgewiesen worden.

4.2. Klinische Daten von Th 1165 a

Th 1165 a ist als Partusisten^(R) im Handel in Form von Tabletten zu 5 mg Wirkstoffgehalt und in Ampullenform für die Infusionsbehandlung zu 0,5 mg/10 ml.

4.2.1. Wehenhemmung

Aufgrund zahlreicher Untersuchungen der letzten Jahre kann Th 1165 a als das z. Z. wirksamste Tokolytikum bezeichnet werden. Über einen guten, zuverlässigen uteroinhibitorischen Effekt in äußerst niedriger Konzentration bei weitgehender Unterdrückung der subjektiven und objektiven Nebenerscheinungen berichteten Brugger 1968 (zit. nach (17)), Mosler 1969 (105), Boden et al. 1970 (17), Jung et al. 1971 (74), Hüter et al. 1972 (64), Stockhausen et al. 1972 (125), Schmidt et al. 1973 (117), Koepcke et al. 1974 (82)).

Mit einer Dauertropfinfusion von 1 - 3 mcg Th 1165 a/min kommt

es innerhalb weniger Minuten nach Infusionsbeginn zur Hemmung der Wehentätigkeit, wobei alle Autoren die Notwendigkeit einer individuell angepaßten Dosierung betonen (Hüter et al. (64), Schmidt et al. (117), Koepcke et al. (82)).

Nicht nur eine vorzeitige Wehentätigkeit, sondern auch jegliche Uterusaktivität sub partu läßt sich aufheben. Tokographisch tritt zuerst eine Verminderung der Kontraktionsamplitude, dann ein Abfall des Basaltonus ein. Zeitlich noch später erfolgt eine Abnahme der Kontraktionsdauer und der Frequenz (Hüter et al. (64), Rippert et al. (112)). Nach Absetzen der Infusion kommt die Wehentätigkeit rasch wieder in Gang (Jung et al. (74), Schmidt et al. (117)).

Das Ausmaß der Tokolyse ist abhängig von der Wehentätigkeit, die vor der Infusion besteht, sowie von der verabfolgten Dosis. Bei einer Dosierung von 0,01 mcg/kg/min kann die Wehentätigkeit um ca. 50 % gehemmt werden. Eine Steigerung der Dosis um das Sechsfache hemmt die Wehentätigkeit nur um das Eineinhalbfache (80 %) (Künzel et al. (93)). Eine pathologische Uterusmotilität (hypertone, zu frequente, diskordinierte Wehen) sub partu läßt sich mit einer einmaligen Dosis von 5 mg Nyliðrin i. m. (Rippert et al. (112)), einer Th 1165 a-Infusion (0,5 mcg/min) (Zandvoort (142)) oder mit wiederholten Einzeldosen von 5 oder 10 mcg Th 1165 a i. v. (Hüter (66)) regulieren.

Gleichzeitig werden die durch eine pathologische Uterusaktivität bedingten Alterationen der fetalen Herzfrequenz als Zeichen einer Hypoxie und Azidose des Feten (Caldeyro-Barcia (24), Künzel (92)) durch eine Th 1165 a-Infusion beseitigt (Künzel et al. (93), Zandvoort (142)).

Erstmals ist von der Arbeitsgruppe um Caldeyro-Barcia (25) im Jahre 1969 Orciprenalin bei zwei Fällen von "fetal distress" und normaler Uterusmotilität erfolgreich eingesetzt worden.

Nach Wehenhemmung sind die Spätdezelerationen verschwunden, die pH-Werte des fetalen Kapillarblutes haben sich normalisiert. Seither hat sich der Einsatz von Beta-Mimetika in zunehmendem

Maße auf die intrapartale Tokolyse zur Behandlung von fetalen Notfallsituationen verlagert (Gamissans et al. 1970 (45), Esteban-Altirriba et al. 1971 (37), Seifert et al. 1974 (123), Schenk et al. 1975 (116)).

Seit 1971 wird auch Th 1165 a-Aerosol zur Notfalltokolyse verwendet (Zahn (137)). Da die Resorption variabel ist, und die Applikation bei Gebärenden zum Teil auf Schwierigkeiten stößt, ergibt sich die Forderung nach einer schnell griffbereiten intravenösen Einmalspritze. Zahn hat seit 1971 bei ca. 350 Patientinnen Th 1165 a als Notfalltokolytikum in einer Dosierung von 25 - 50 mcg intravenös appliziert. Dabei sind weder fetale Blutgasanalysen durchgeführt, noch mütterliche Herz-Kreislauf-Parameter konsequent registriert worden.

Bei der tokolytischen Behandlung des vorzeitigen Wehenbeginns konnte bis jetzt meist kein objektiver Nachweis des Therapieerfolges geführt werden. Mit der Entwicklung eines leichten, vollautomatischen Wehenmessers (ambutoc^(R)) (Zahn (138), (139)), der sowohl im stationären als auch ambulanten Bereich angewendet wird, ist diese Lücke geschlossen worden. Die Patientinnen können das Gerät selbst bedienen.

4.2.2. Wirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt und den Stoffwechsel

Über den Einfluß von Th 1165 a auf den maternen und fetalen Säure-Basen-Status während der Geburt liegen nur wenige und zum Teil einander widersprechende Untersuchungen vor, die vorwiegend in der Eröffnungsperiode durchgeführt worden sind.

Bei normaler Eröffnungswehentätigkeit sehen Künzel und Reinecke (93) auf die M u t t e r folgenden Einfluß: Bei geringem Anstieg des pO_2 -Wertes sinken hohe pCO_2 -Werte ab und niedrige pCO_2 -Werte steigen. Der aktuelle pH-Wert nimmt ab. Auch Klöck et al. (81) beobachten eine signifikante Reduktion des pH-Wertes gleichzeitig mit einem signifikanten Base-Excess (BE)-Abfall, wäh-

rend die mütterlichen Gaspartialdrucke unverändert bleiben. Jung et al. (74) finden keinerlei Änderung des materalen pH, $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$.

Während Caldeyro-Barcia (25), Esteban-Altirriba et al. (37) und Gamissans (45) mit anderen Beta-Mimetika (Ritodrine, Orciprenalin) beim Feten eine Verbesserung einer bestehenden Azidose (Anstieg von pH und BE) nachweisen, beobachten Jung (74) und Künzel (93) während einer normalen Eröffnungsperiode unter Th 1165 a-Infusion keine Veränderungen des fetalen pH-Wertes und des BE. Beide Autoren stellen überdies einen geringen Rückgang des $p\text{CO}_2$ fest, während der fetale $p\text{O}_2$ signifikant ansteigt (Künzel (93)).

Diese Ergebnisse sind nicht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Klöck et al. (81), die während einer frühen Eröffnungsperiode nach 30minütiger Infusionsdauer von 2 mcg/min Th 1165 a bei unveränderten Gaspartialdrucken einen Abfall des fetalen pH-Wertes von 7,34 auf 7,32 und eine Zunahme des BE von - 2,9 mval/l auf - 5,1 mval/l finden. Zu den gleichen Ergebnissen kommen auch Unbehaun et al. (130).

Die Verminderung des Pufferbasenbestandes im fetalen Blut wird einerseits erklärt durch eine sog. Infusionsazidose in Richtung Mutter - Fet, d. h. durch einen Laktatübertritt von der Mutter auf den Feten, da Beta-Mimetika die Glykogenolyse und Lipolyse steigern und die Bildung von Laktat, aber auch von β -Hydroxybuttersäure und Acetessigsäure erhöhen (Unbehaun et al. (130)). Andererseits denken Klöck et al. (81) aber auch an die Entstehung der gleichen zur Azidose führenden metabolischen Veränderungen im Feten selbst, da Th 1165 a plazentagängig ist.

Neueste Untersuchungen von Kastendieck et al. (77) während der Austreibungsperiode haben nun ergeben, daß die hier vorliegende fetale metabolische Azidose durch die Infusion tokolytischer Substanzen (2,5 mcg Th 1165 a/min) verbessert werden kann. Die Autoren weisen nach, daß das Ausmaß der Verbesserung des fetalen Pufferbasenbestandes und des aktuellen pH-Wertes abhängig ist von dem Schweregrad der bestehenden Azidose: Der pH-Anstieg nach

Tokolyse ist um so größer, je niedriger der pH-Wert vor der Infusion gewesen ist. Eine intrauterine Reanimation des Feten ist folglich möglich.

Auf die Stoffwechselwirkungen des Th 1165 a ist bereits kurz hingewiesen worden.

Die Stoffwechselveränderungen im mütterlichen Organismus kommen über eine Stimulierung des Adenylcyclasesystems zustande (siehe Kapitel Physiologie). Durch das aus ATP gebildete, zyklische 3'5'-Adenosinmonophosphat werden sowohl die Glykogenphosphorylase b als auch eine spezifische Lipase aktiviert und damit Glykogenolyse (in der Leber und in peripheren Geweben) und Lipolyse (in der Peripherie) gefördert. Die unter Th 1165 a-Infusion induzierte Lipolyse bewirkt einen Anstieg der Ketonkörperbildung (Acetessigsäure, Beta-Hydroxybuttersäure) vorwiegend gleich zu Beginn der Infusion (Conradt et al. (28)), während die Mobilisierung der Glykogendepots zu einer Erhöhung des Glucosespiegels (Jung et al. (74)), des Insulinspiegels, sowie - durch Spaltung des Muskelglykogens - der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen (Unbehaun et al. (129)) führt.

Bedeutung erlangen diese Veränderungen vor allem deshalb, weil die erzeugte Konzentrationserhöhung nichtflüchtiger saurer Metaboliten das Säure-Basen-Gleichgewicht beeinflusst und möglicherweise zu einer metabolischen Azidose der Mutter - und da niedermolekulare Metabolite die Plazenta passieren - eventuell auch beim Feten beiträgt.

Die von Unbehaun et al. (129) gleichzeitig festgestellte Hypokaliämie der Mutter kann ihre Ursache einmal in der verstärkten Einschleusung von Kalium in die Zellen zusammen mit der Glukose haben, zum anderen auch einen Hinweis darauf bedeuten, daß Th 1165 a auch einen Angriffspunkt unmittelbar an der Zellmembran besitzt.

4.2.3. Nebenwirkungen bei Mutter und Kind

Die therapeutischen Möglichkeiten von Th 1165 a finden eine Begrenzung durch die kardiovaskulären Nebenwirkungen, die sich von der Verwandtschaft zum Adrenalin ableiten und über deren Ausmaß und Bedeutung zahlreiche Beobachtungen vorliegen.

Einigkeit herrscht darüber, daß Th 1165 a eine Substanz ist, deren kreislaufwirksame Eigenschaften gegenüber der Tonusverminderung an der glatten Muskulatur deutlich zurücktreten (Hüter et al. (64), Mosler et al. (106), Schmidt et al. (117)). Zu erklären ist diese Reaktionsweise durch die geringe Quantität der pro Zeiteinheit infundierten Wirksubstanz. Zur ausreichenden Sedierung des Myometriums reichen 1 - 4 mcg Th 1165 a/min aus, während vergleichsweise beim Nyliidrin 100 - 150 mcg/min und beim Isoxsuprin 300 - 500 mcg/min notwendig sind. Gut toleriert werden perorale und intramuskuläre Applikationen (Schmidt et al. (117)). Bei der wirksamsten Applikationsform, der intravenösen Dauertropfinfusion treten jedoch schon nach wenigen Minuten dosisabhängig subjektive und objektive Begleitsymptome von unterschiedlicher Stärke auf.

Die subjektiven Nebeneffekte zeigen sich nach Mosler et al. (106) bei 5 %, nach Schmidt et al. (117) bei 8,9 % aller behandelten Frauen. Zumeist klagen die Patientinnen über Herzklopfen, Übelkeit, Muskelzittern (besonders an den Extremitäten), Schweißausbrüche und Angstgefühl (Hüter et al. (64), Mosler et al. (106)). Nur in Ausnahmefällen stellt sich Erbrechen ein.

Gleichzeitig sinkt je nach Stabilität des Kreislaufes der systolische wie der diastolische Blutdruck ab, regelmäßig begleitet von einer reaktiven Herzfrequenzsteigerung, welche nach einem steilen Anstieg langsam wieder abfällt.

Nach Hüter et al. (64) tritt der stärkste Blutdruckabfall bei totaler Wehenhemmung auf. Die Ausgangswerte werden 30 - 60 min nach Medikationsstopp wieder erreicht. Schwere hypotone Reaktionen werden nicht gesehen.

Ein Vergleich über das Ausmaß der Blutdrucksenkung und der Tachykardie wird durch die Notwendigkeit einer individuell angepaßten Dosierung erschwert, jedoch besteht auch hier eine Dosisabhängigkeit (Künzel et al. (93)). Einheitlich wird eine materne Herzfrequenzsteigerung zwischen 24 % bei 1,5 - 3,0 mcg/min Th 1165 a (Hüter et al. (64)) und 30 % bei 0,03 mcg/min/kg Th 1165 a (Künzel et al. 93)) angegeben.

Die Berichte über das Ausmaß der Blutdrucksenkung variieren von keiner Veränderung bei 2 mcg/min Th 1165 a (Klöck et al. (81)) bis zu einer Reduktion von 17 % des systolischen und 22 % des diastolischen Initialwertes bei 1,5 - 3 mcg/min Th 1165 a (64) bzw. von 20 % des systolischen und 14 % des diastolischen Ausgangswertes bei 0,06 mcg/min/kg Th 1165 a (93).

Einigkeit besteht darüber, daß die f e t a l e H e r z - f r e q u e n z bei stabilem mütterlichem Kreislauf von der Th 1165 a-Gabe weitgehend unbeeinflußt bleibt (Jung, Weidinger zit. nach Hüter (65), Koepcke et al. (82)). Teilweise wird jedoch auch eine geringe, prognostisch nicht ungünstige Steigerung der fetalen Herzfrequenz beobachtet, die nach Hüter et al. (64) 3 % der Ausgangslage und nach Schmidt et al. (117) 1,02 % des Kontrollwertes beträgt.

Kommt es jedoch in Ausnahmefällen unter der Therapie zu einem Kreislaufversagen der Mutter (extreme Tachykardie und Hypotension mit jetzt vermindertem Schlagvolumen und damit zu nicht mehr ausreichendem Herzminutenvolumen und zu geringem Plazenta-minutenvolumen), so geht die fetale Tachykardie bedingt durch eine funktionelle Plazentainsuffizienz in eine prognostisch wesentlich ungünstigere Bradykardie über, die einen sofortigen Medikationsstopp erforderlich macht.

Ungeklärt ist die Frage, ob die Beta-Mimetika neben der Wehenhemmung einen günstigen Einfluß auf das u t e r o p l a z e n - t a r e G e f ä ß s y s t e m i. S. einer erhöhten Durchblutung ausüben.

Im Tierexperiment steigt unter Th 1165 a-Infusion die Uterusdurchblutung signifikant an, weil der uterine Gefäßwiderstand abnimmt, und damit die Bedingungen für die O_2 -Versorgung des Feten verbessert werden (Künzel et al. (89)).

Die positiv inotrope und chronotrope Wirkung des Th 1165 a vergrößert das Herzzeitvolumen und kompensiert die blutdrucksenkende Wirkung (Künzel et al. (93)). Der simultane Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks in Abhängigkeit von der infundierten Dosis bedeutet bei konstantem Herzminutenvolumen eine Abnahme des peripheren Widerstandes. Da der Uterus Teil des gesamten peripheren Widerstandes ist (Künzel (91)), würde trotz geringen Blutdruckabfalls die uterine Durchblutung ansteigen.

Sinkt der Blutdruck jedoch stärker als der uterine Gefäßwiderstand, so führt das zu einer Einschränkung der Uterusdurchblutung und somit zu einer fetalen Gefährdung.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Untersuchungsgut und Methode

Der experimentelle Teil dieser Arbeit beinhaltet die klinische Prüfung des Tokolytikums Th 1165 a der Fa. Boehringer, Ingelheim.

Zur Verfügung stehen Ampullen zur intravenösen Injektion von 0,05 mg Th 1165 a in einer Dosierung die für die Notfalltokolyse konzipiert ist.

Folgende Fragen sollen untersucht werden:

Welchen Effekt hat eine einmalige Th 1165 a-Injektion

- a) auf die Wehentätigkeit,
- b) auf den fetalen Säure-Basen-Haushalt und die fetalen Blutgase,
- c) auf das fetale und materne kardiovaskuläre System sowie auf das mütterliche Vegetativum.

Darüber hinaus soll die Verträglichkeit der beiden Th 1165 a-Dosierungen (25 mcg und 50 mcg) verglichen werden.

Da man die wehenhemmende Wirkung einer Substanz sicherlich am kritischsten beurteilen kann, wenn man sie bei physiologischer, termingerechter Wehentätigkeit verabfolgt, werden für die Untersuchungen Gebärende am Termin mit regelmäßigen, kräftigen Wehen und progredienter Muttermundseröffnung gewählt.

Bei der Auswahl der Kreißenden gelten folgende Kriterien:

ein normaler bisheriger Schwangerschaftsverlauf, eine etablierte Eröffnungswehentätigkeit, eine Muttermundsweite von 2 bis 12 cm, ein medikamentenfreies Intervall von einer Stunde vor und während der Untersuchung.

Als Kontraindikationen für eine i. v. Th 1165 a-Verabreichung sind zu nennen: alle Herzerkrankungen, insbesondere tachykarde Herzrhythmusstörungen, eine idiopathische, hypertrophe subvalvuläre

Aortenstenose, sowie Hyperthyreosen, Engwinkelglaukome.

Untersucht werden insgesamt 50 Gebärende, die mit den beschriebenen Voraussetzungen in der II. Universitätsfrauenklinik Anfang 1975 zur stationären Aufnahme kommen.

Abgesehen von den zitierten Kriterien wird keine besondere Auswahl getroffen, so daß die Ergebnisse für diesen Zeitraum statistisch als Stichprobe verwertbar sind.

Zunächst wird 35 Kreißenden 50 mcg Th 1165 a innerhalb von 2 Minuten intravenös appliziert.

Bei 4 Gebärenden kann wegen starker Nebenwirkungen (einmal Kreislaufkollaps, dreimal ausgeprägte Tachykardie) nur 35 mcg Th 1165 a injiziert werden.

Da die Erfahrung zeigt, daß die Nebeneffekte auf das Herz-Kreislauf-System der Mutter doch erheblich sind, entschließen wir uns, den restlichen 9 Frauen nur die halbe Dosis von 25 mcg innerhalb von 2 Minuten zu verabreichen.

In der ersten Gruppe (50 mcg Th 1165 a) sind 24 Frauen Erstgebärende und 13 Frauen Mehrgebärende, das durchschnittliche Alter der Patientinnen beträgt 26 Jahre. Das zweite Kollektiv (25 mcg Th 1165 a) besteht aus 5 Erstgebärenden und 4 Mehrgebärenden mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 28 Jahren. In der dritten Gruppe (35 mcg Th 1165 a) finden sich 3 Erstgebärende und eine Mehrgebärende mit einem durchschnittlichen Alter von 26 Jahren.

Bei zwei Frauen in Terminnähe wird unter Tokolyse nach Gabe von 50 mcg Th 1165 a eine äußere Wendung des Feten aus Beckenendlage durchzuführen versucht. Die Th 1165 a bedingten Nebenwirkungen dieser zwei Patientinnen werden in die Statistik miteinbezogen.

Die Entbindung erfolgt in 3 Fällen wegen schwerer variabler Dezelerationen (1 x bei Beckenendlage, 2 x bei Geburtsstillstand) per sectionem. In weiteren 3 Fällen wird das Kind wegen hypoxi-

scher Dezelerationen (bei Nabelschnurumschlingung) mit einer Zange extrahiert. Die übrigen Kinder kommen als vaginale Spontangeburt aus normaler Hinterhauptslage. Alle Kinder haben ein im Bereich der Norm liegendes Geburtsgewicht.

Die Untersuchungsanordnung umfaßt:

- a) eine medikamentenfreie, kardiokographisch registrierte Vorphase von 15 - 30 Minuten, kombiniert mit einer fetalen Mikrolutgasanalyse 15 Minuten vor Medikationsbeginn und
- b) eine kardiokographisch überwachte Substanzphase (Zeit der Wehenhemmung nach Th 1165 a-Injektion) mit einer zweiten fetalen Mikrolutuntersuchung.

Die zweite Blutentnahme läßt sich wegen der unterschiedlichen Dauer der Tokolyse hinsichtlich der Entnahmezeit nicht standardisieren, sie wird aber grundsätzlich innerhalb der Phase der Wehenhemmung durchgeführt.

Der Vorteil dieser Versuchsanordnung liegt darin, daß jede Gebärende und jedes Kind im Hinblick auf die untersuchten Parameter zugleich als ihre eigene Kontrolle dienen.

Die Mikrolutentnahmen werden jeweils aus dem Kapillarblut der kindlichen Kopfschwarte nach der Abnahmetechnik von Saling (115) zur Bestimmung des Säure-Basen-Haushaltes gewonnen. Die Analyse der Blutproben erfolgt sofort nach der Entnahme mit dem Gas Check der Firma AVL AG, Schaffhausen. Der aktuelle pH-Wert und die Gaspartialdrucke werden dabei direkt mit einer pH- bzw. $p\text{CO}_2$ - und $p\text{O}_2$ -Elektrode gemessen. Die Werte für den Basenüberschuß (Base Excess (mval/l)) werden dem Nomogramm von Thews und Harnoncourt (127) entnommen.

Zur weiteren Beurteilung des Th 1165 a-Effektes werden die Wehen, die fetale Herzfrequenz, der mütterliche Blutdruck und Puls während der Vor- und Substanzphase aufgezeichnet. Zu diesem Zweck

wird das Kind kontinuierlich mit dem K a r d i o t o k o -
g r a p h e n nach Hammacher (50) der Fa. Hewlett-Packard
oder der Fa. Siemens überwacht. Bei der externen Kardiotokogra-
phie werden über einem kombinierten Bauchdeckenabnehmer die
Wehen isometrisch registriert und die Herztöne elektronisch
aufgearbeitet und nach Elimination der Störgeräusche als Fre-
quenz (b/min) instantan herausgegeben. Die Wehenschreibung wird
gleichzeitig zur zeitlichen Zuordnung verwendet.

Nach erfolgtem Blasensprung wird die f e t a l e H e r z -
f r e q u e n z grundsätzlich über eine Kopfschwartenelektro-
de nach Hon (57) abgeleitet.

In 16 Fällen der Gruppe, die 50 mcg Th 1165 a erhalten hat, wird
die Wehentätigkeit mittels interner Kardiotokographie überwacht.
Der intraamniotische Druck wird über einen transzervikal eingeführ-
ten intrauterinen Polyäthylenkatheter mit Hilfe einer Druckmeß-
dose gemessen und aufgezeichnet.

Die Wehentätigkeit (= Wehendruck und Basaltonus) dieser Patien-
tinnen wird vor und nach Verabreichung von Th 1165 a als Fläche
durch Planimetrierung der Druckkurven des Tokogramms innerhalb
einer gewissen Zeitspanne bestimmt und in Prozent angegeben. Die
gewählte Zeitspanne ist vor und nach der Th 1165 a-Gabe die glei-
che und entspricht der jeweils ermittelten Dauer der Wehenhem-
mung. Wegen der individuell unterschiedlichen Dauer der Wehen-
hemmung wird die Wehentätigkeit nicht als absoluter Wert gewer-
tet, sondern immer als Vergleichswert bei der gleichen Patien-
tin unter identischen Meßbedingungen vor und nach Beginn der Me-
dikation.

Die mütterliche Pulsfrequenz wird durch Anlegen dreier Brust-
wandelektroden über einen zweiten Kardiotokographen synchron
registriert, während der systolische und diastolische B l u t -
d r u c k kurzfristig mit einem herkömmlichen Quecksilbermano-
meter nach Riva-Rocci gemessen wird.

Zur Erfassung Th 1165 a-bedingter Störungen der Erregungsbildung oder Erregungsleitung im Myokard wird bei 12 Frauen vor, während und nach Th 1165 a-Injektion ein E l e k t r o k a r - d i o g r a m m geschrieben.

Darüber hinaus werden die von der Patientin geäußerten s u b - j e k t i v e n S e n s a t i o n e n aufgezeichnet.

Auswertung und statistische Analysen

Alle aufgeführten Parameter der Vorphase werden mit denen der Substanzphase verglichen.

In den einzelnen Gruppen (bei 50, 35 und 25 mcg Th 1165 a-Dosierung) werden für alle Meßwerte der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s) berechnet. Die Signifikanzen werden mit dem t-Test für verbundene Stichproben bzw. für unabhängige Stichproben ermittelt (Sachs (114)).

2. Ergebnisse

2.1. Der tokolytische Effekt von Th 1165 a

Ein aussagekräftiges Maß zur Beurteilung der tokolytischen Effektivität einer einmaligen intravenösen Th 1165 a-Injektion ist die Dauer der Wehenhemmung.

In 35 ausgewerteten Fällen, die mit 50 mcg Th 1165 a behandelt worden sind, beträgt die Dauer der Wehenhemmung $13,83 \pm 5,02$ Minuten, bei 9 mit 25 mcg Th 1165 a therapierten Frauen hält die Tokolyse $11,39 \pm 3,97$ Minuten an. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben).

Die individuelle Dauer der Wehenhemmung innerhalb der zwei Kollektive schwankt zwischen 5 und 25 Minuten nach Gabe von 50 mcg Th 1165 a und zwischen 7 und 17 Minuten nach Verabreichung von 25 mcg Th 1165 a. Einen Eindruck über die Streuung der Einzelwerte vermitteln die Histogramme in Abbildung 1 und Abbildung 2.

Aus den Histogrammen ist darüber hinaus zu ersehen, daß die Th 1165 a-Medikation in den gewählten Dosierungen - einschließlich der Gruppe die 35 mcg erhalten hat - in jedem der insgesamt 48 Fälle zu einer Wehenhemmung führt, d. h. es gibt keinen Therapieversager.

Um eine graphisch übersichtlichere Vergleichsmöglichkeit bezüglich der Dauer der Tokolyse bei 25 mcg und 50 mcg Th 1165 a zu erhalten, wird für jede Dosierung eine Häufigkeitsnäherungskurve (Abbildung 3) erstellt, der jeweils das betreffende Histogramm von Abbildung 1 bzw. Abbildung 2 als Interpolationsgrundlage dient, und bei der die Zahl der Frauen beider Kollektive in Prozent angegeben werden. Aus dieser Abbildung geht graphisch hervor, daß die Dauer der Wehenhemmung mit der verabreichten Dosis zunimmt.

In dieses Schema nicht einordnen läßt sich das dritte Kollektiv,

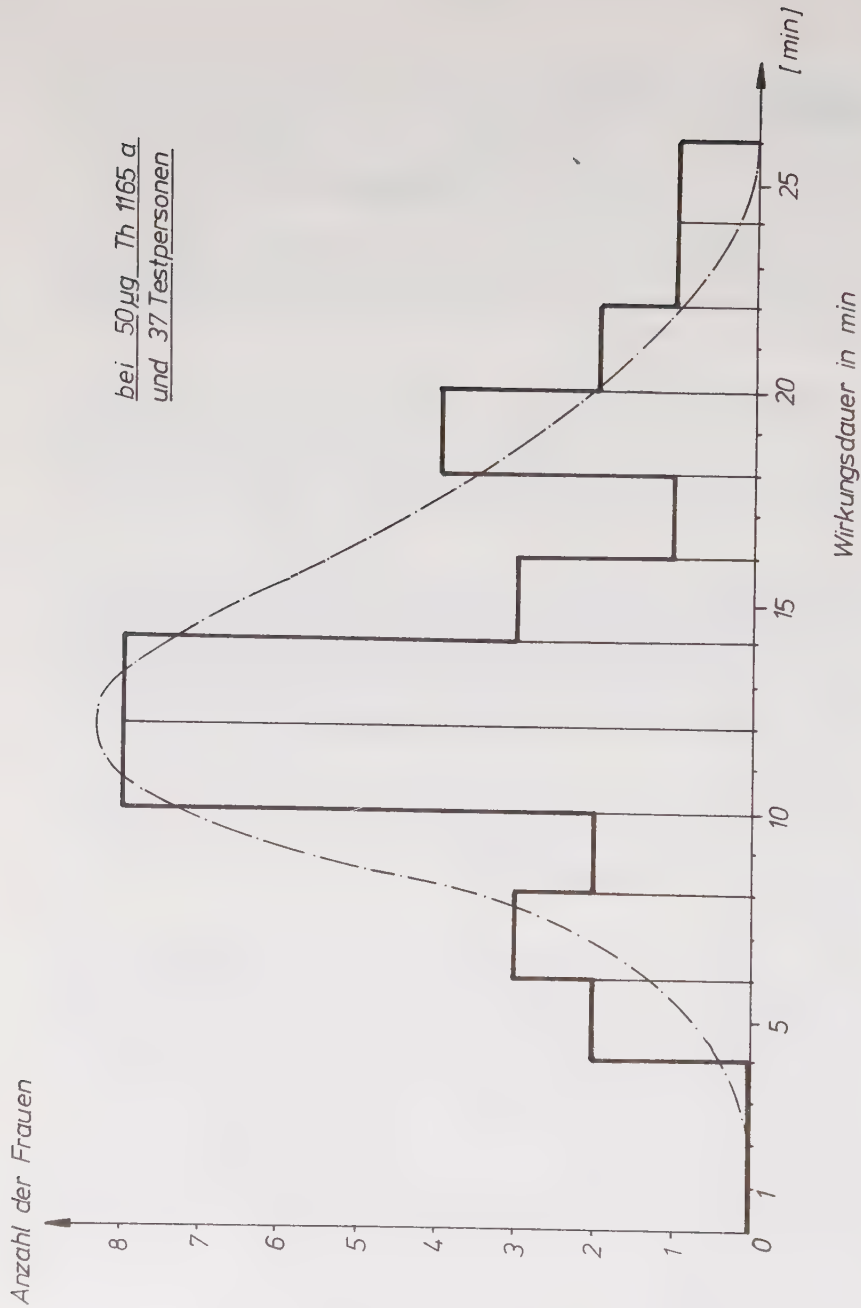


Abb. 1: Dauer der Wehenhemmung nach 50 µg Th 1165 a.

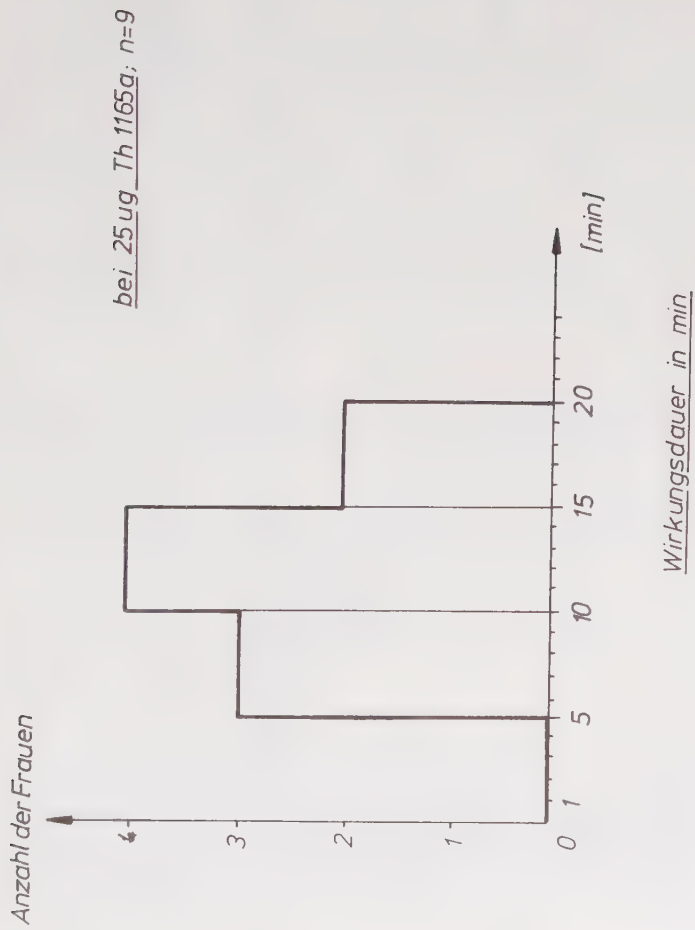
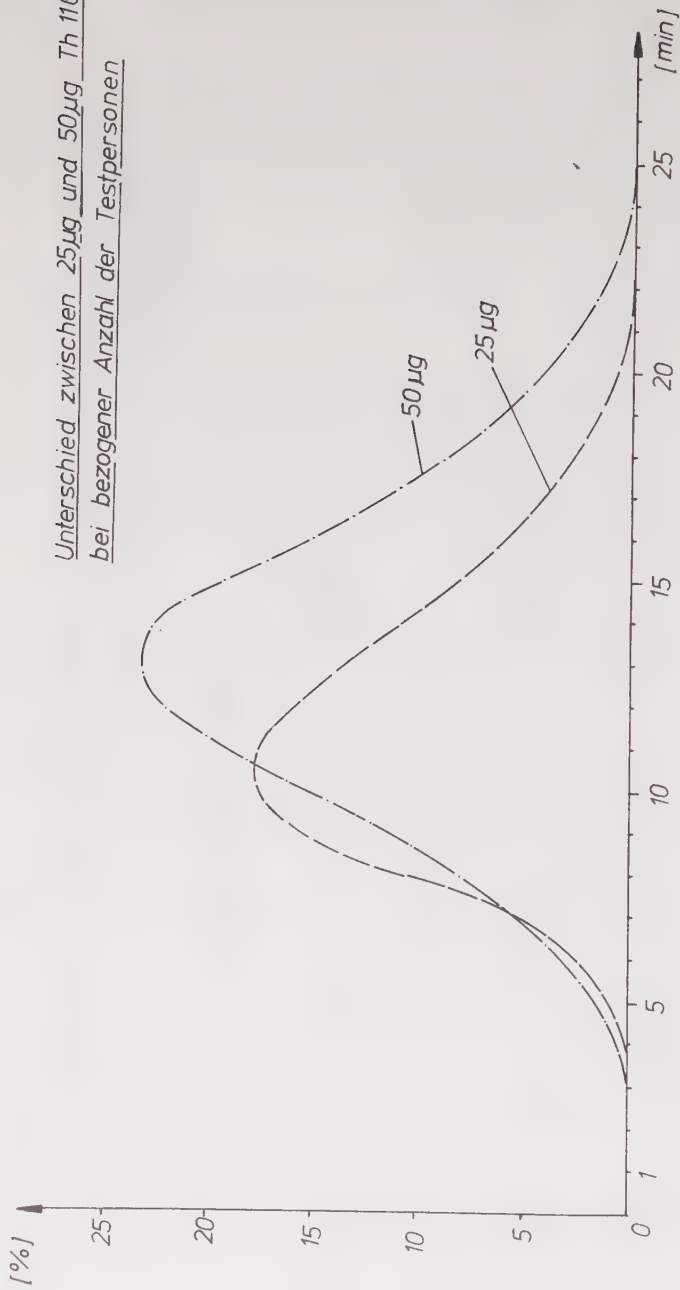


Abb. 2: Dauer der Wehenhemmung nach 25 μg Th 1165a.

Anzahl der Frauen in %



Wirkungsdauer in min

Abb. 3: Dauer der Wehenhemmung bei 25 µg und 50 µg Th 1165 a.

das wegen erheblicher Nebenwirkungen statt 50 mcg nur 35 mcg Th 1165 a erhalten hat. Bei dieser, aus nur 4 Fällen bestehenden Gruppe wird die Uterusmotilität durchschnittlich 16,25 Minuten lang inhibiert, wobei die Einzelwerte mit 11, 12, 16 und 26 Minuten eine große Variationsbreite aufweisen. Darüber hinaus läßt die kleine Zahl der Beobachtungen weitere Rückschlüsse nicht zu.

Unabhängig von der gewählten Dosierung läßt sich grundsätzlich schon 2 Minuten nach Medikationsbeginn eine tokographisch stark ausgeprägte Suppression der Uterusmotilität erkennen. Interessant ist die Beobachtung, daß eine innerhalb der genannten Zeit sich anbahnende Wehe weder in ihrer Amplitude noch in ihrer Kontraktionsdauer gehemmt werden kann. Die Applikation von 25, 35 und 50 mcg Th 1165 a führt jedesmal zuverlässig zu einem vollständig wehenfreien Intervall. Der basale uterine Tonus, der in allen untersuchten Fällen durchwegs im Normbereich liegt, wird im allgemeinen durch die Th 1165 a-Injektion nicht beeinflusst. In einer kleinen Zahl von Fällen führt Th 1165 a zu einer geringen Abnahme des basalen uterinen Tonus.

Abbildung 4 zeigt den planimetrisch ermittelten, prozentualen Rückgang der Wehentätigkeit bei 16 Gebärenden nach Verabreichung von 50 mcg Th 1165 a. Bei 10 Frauen, d. h. in 62,5 % der Fälle vermindert sich die Wehentätigkeit nach 50 mcg Th 1165 a um 35 bis 55 % des Ausgangswertes. Die durchschnittliche Abnahme der Uterusaktivität beträgt $39,5 \pm 13,02$ %.

5 bis 24 Minuten nach Tokolyse werden die Vorphasenwerte wieder erreicht, wobei sich vorwiegend erst die Frequenz und dann die Amplitude normalisieren.

Während der Untersuchungen wird der subjektive Eindruck gewonnen, daß der Muttermundsbefund Einfluß auf die Dauer der Tokolyse hat. Zur Beantwortung dieser Frage wird das Kollektiv von 35 Fällen, das 50 mcg Th 1165 a erhalten hat, nach Muttermundsbefund in zwei Gruppen unterteilt:

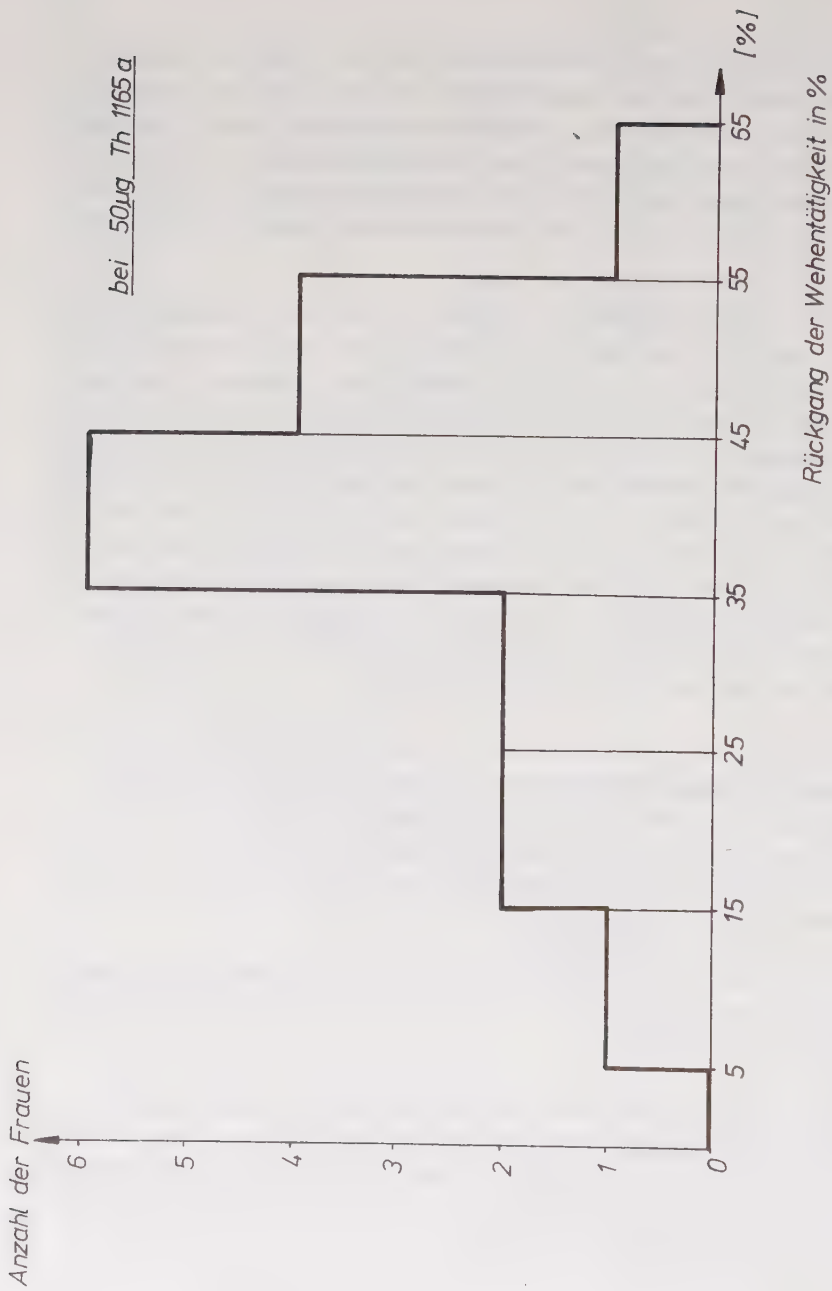


Abb. 4: Planimetrisch ermittelter, prozentualer Rückgang der Wehentätigkeit bei 16 Gebärenden nach Behandlung mit 50 μ g Th 1165a.

Bei 20 Fällen mit einer Muttermundsweite von 1 - 6 cm wird eine Tokolysedauer von $14,2 \pm 5,1$ Minuten errechnet, bei den übrigen 15 Fällen mit einer Muttermundsweite von 7 - 12 cm beträgt die Tokolysedauer $13,4 \pm 5,1$ Minuten. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Erwähnenswert scheinen mir zwei Beobachtungen zu sein, die im Zusammenhang mit einer zweiten, therapeutisch erforderlichen Th 1165 a-Applikation infolge fetaler Gefährdung gemacht werden können.

Im ersten Fall erhält die Patientin (36/331 Sch.A.) 47 Minuten nach der ersten Tokolyse (50 mcg Th 1165 a, Wirkungsdauer 5,5 Minuten, Suppression der Wehentätigkeit um 65 %) wegen oxytocin-induzierter Tachy- und Hypersystolie mit variablen kindlichen Dezelerationen eine zweite i. v.-Injektion von 50 mcg Th 1165 a: daraufhin normalisiert sich das fetale Herzfrequenzmuster, die Wehentätigkeit reduziert sich jetzt allerdings nur um 22 %. Tokographisch kommt es zu einer Verminderung der Amplitude und der Frequenz, ein unmittelbares Sistieren der Kontraktionen erfolgt nicht.

Im anderen Fall (42/353 P. Ch.) bei dem 83 Minuten nach der ersten Tokolyse wegen variabler fetaler Dezelerationen bei Beckenendlage ein zweites Mal 50 mcg Th 1165 a intravenös injiziert werden, läßt sich ein völlig anderes Phänomen beobachten: bei gleichstark ausgeprägter Wehenhemmung ist die Dauer der zweiten Tokolyse mit 10,5 Minuten um die Hälfte kürzer als die Dauer der ersten Tokolyse (20 Minuten).

2.2. Einfluß auf den fetalen Säure-Basen-Haushalt und die fetalen Gaspartialdrucke

Die Injektion von 50 mcg Th 1165 a führt im fetalen Blut in 34 ausgewerteten Fällen zu keinem nachweisbaren Effekt auf den pH-Wert (Abbildung 5). Der pH-Wert beträgt vor und nach der Injektion $7,32 \pm 0,06$ E.

Der Base-Excess (BE), der die metabolische Seite des Säure-Basen-Haushaltes repräsentiert, fällt nach der Injektion als Ausdruck einer Verschlechterung des fetalen Pufferbasenbestandes nicht signifikant um $- 0,13 \text{ mval/l}$ von $- 3,49 \pm 4,01 \text{ mval/l}$ auf $- 3,62 \pm 3,38 \text{ mval/l}$ ab.

Der Kohlensäurepartialdruck (pCO_2) sinkt nicht signifikant um $- 1,9 \text{ mm Hg}$ von $44,5 \pm 9,2 \text{ mm Hg}$ auf $42,6 \pm 7,9 \text{ mm Hg}$ ab.

Der fetale Sauerstoffpartialdruck (pO_2) nimmt nach der Injektion von 50 mcg Th 1165 a signifikant um $2,2 \text{ mm Hg}$ von $18,4 \pm 4,0 \text{ mm Hg}$ auf $20,6 \pm 3,6 \text{ mm Hg}$ zu ($P < 0,001$).

Die Injektion von 25 mcg Th 1165 a führt in 7 ausgewerteten Fällen zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen im fetalen Blut (Abbildung 5).

Auch hier bleibt der pH-Wert unverändert. Er beträgt vor der Injektion $7,34 \pm 0,05 \text{ E}$ und nach der Injektion $7,35 \pm 0,05 \text{ E}$.

Der Base-Excess, pCO_2 und pO_2 fallen geringfügig ab: der Base-Excess sinkt um $- 0,46 \text{ mval/l}$ von $- 4,73 \pm 3,78 \text{ mval/l}$ auf $- 5,19 \pm 3,38 \text{ mval/l}$, der pCO_2 vermindert sich um $- 1,29 \text{ mm Hg}$ von $37,53 \pm 7,65 \text{ mm Hg}$ auf $36,24 \pm 5,43 \text{ mm Hg}$, und pO_2 fällt um $- 0,14 \text{ mm Hg}$ von $17,87 \pm 4,64 \text{ mm Hg}$ auf $17,73 \pm 7,8 \text{ mm Hg}$.

Die Th 1165 a-bedingten Veränderungen des fetalen pH-Wertes, des Base-Excess, des pCO_2 und des pO_2 nach Applikation von 25 mcg Th 1165 a werden mit den entsprechenden Veränderungen nach Verabreichung von 50 mcg Th 1165 a verglichen.

Dabei zeigt sich, daß der pCO_2 -Abfall nach Gabe von 50 mcg signifikant größer ist als der pCO_2 -Abfall nach Gabe von 25 mcg Th 1165 a ($P < 0,05$). Beim Vergleich des fetalen pO_2 , sowie des pH-Wertes und des Base-Excess nach Gabe von 25 mcg Th 1165 a mit den entsprechenden Werten nach Gabe von 50 mcg Th 1165 a werden mit Hilfe des t-Testes für unabhängige Stichproben keine stati-

stisch zu sichernden Unterschiede zwischen beiden Dosierungen gefunden.

Bei 3 von 4 Fällen, die 35 mcg Th 1165 a erhalten haben, sind fetale Blutgasanalysen durchgeführt worden. Wegen der kleinen Zahl dieses Kollektivs werden nur die arithmetischen Mittelwerte berechnet und angegeben.

Es ergeben sich nach der Th 1165 a-Injektion von 35 mcg folgende Veränderungen:

Der pO_2 steigt von 13,63 mm Hg auf 16,93 mm Hg. Es fallen ab der pCO_2 von 47,4 mm Hg auf 41,07 mm Hg, der pH-Wert von 7,36 auf 7,34 E und der BE von 0,6 mval/l auf - 3,33 mval/l.

2.3. Nebenwirkungen bei der Mutter und beim Kind

Wie bei allen beta-sympathikomimetischen Substanzen stehen auch beim Th 1165 a die k a r d i o v a s k u l ä r e n N e b e n - w i r k u n g e n b e i d e r M u t t e r erwartungsge-
mäß im Vordergrund.

Das Verhalten von Herzfrequenz und Blutdruck nach einer einmaligen Th 1165 a-Injektion geht aus Abbildung 6 und Abbildung 7 hervor.

Bei allen untersuchten Frauen wird eine unterschiedlich ausgeprägte, flüchtige Tachykardie beobachtet, die von der Dosierung und von der individuellen vegetativen Ausgangslage der Patientin abhängig ist.

Bei dem aus 9 Gebärenden bestehenden Kollektiv, das 25 mcg Th 1165 a erhält, steigt die Herzfrequenz statistisch signifikant um 34,6 % von $84,1 \pm 12,7$ b/min auf $113,2 \pm 17,8$ b/min ($P < 0,001$), bei den 27 Probanden, die 50 mcg Th 1165 a injiziert bekommen,

erhöht sich die Herzfrequenz signifikant um 56,2 % von $88,6 \pm 13,9$ b/min auf $139,0 \pm 17,4$ b/min ($P < 0,001$).

Die Herzfrequenz steigt im allgemeinen unabhängig von der Dosierung rasch an, erreicht zwischen der 4. und 6. Minute nach Injektionsbeginn ihren Kulminationspunkt und fällt dann langsam wieder ab. Eine Normalisierung zu den Ausgangswerten wird nach 5 bis 45 Minuten, im Durchschnitt nach 27 Minuten beobachtet.

Wie aus Abbildung 7 zu ersehen ist, fällt nach der Behandlung mit 25 mcg Th 1165 a der mütterliche systolische Blutdruck nicht signifikant um 8,5 % von $125 \pm 9,7$ mm Hg auf $114,4 \pm 24,8$ mm Hg und der diastolische Blutdruck signifikant um 20,2 % von $85,6 \pm 8,5$ mm Hg auf $68,3 \pm 18,7$ mm Hg ($P < 0,05$).

Die Verabreichung von 50 mcg Th 1165 a führt bei der Mutter zu einem sehr signifikanten Abfall des systolischen Blutdruckes um 14 % von $122,7 \pm 13,4$ mm Hg auf $105,5 \pm 26,6$ mm Hg ($P < 0,001$) und des diastolischen Blutdruckes um 32,2 % von $82,6 \pm 11,2$ mm Hg auf $56,0 \pm 17,0$ mm Hg ($P < 0,001$).

Sehr aufschlußreich ist der Vergleich der beiden Dosierungen im Hinblick auf den mütterlichen Herzfrequenzanstieg und den systolischen wie diastolischen Blutdruckabfall. Mittels des t-Testes für unabhängige Stichproben ergibt sich für den mütterlichen Herzfrequenzanstieg eine statistisch gesicherte Signifikanz ($P < 0,001$), beim systolischen bzw. diastolischen Blutdruckabfall hingegen zeigt sich jedoch kein statistisch zu sichernder Unterschied zwischen beiden Kollektiven.

Das individuelle Blutdruckverhalten einzelner Kreißender ist nicht ganz einheitlich. In einigen Fällen kommt es bei normalen Ausgangswerten in beiden Kollektiven zu einem unerwarteten Anstieg des systolischen Druckes bei gleichzeitigem Abfall des diastolischen Wertes. Dieses entgegengesetzte Blutdruckverhalten wird bei 3 Frauen nach 25 mcg Th 1165 a und bei 7 Frauen (18,9 %) nach 50 mcg Th 1165 a beobachtet.

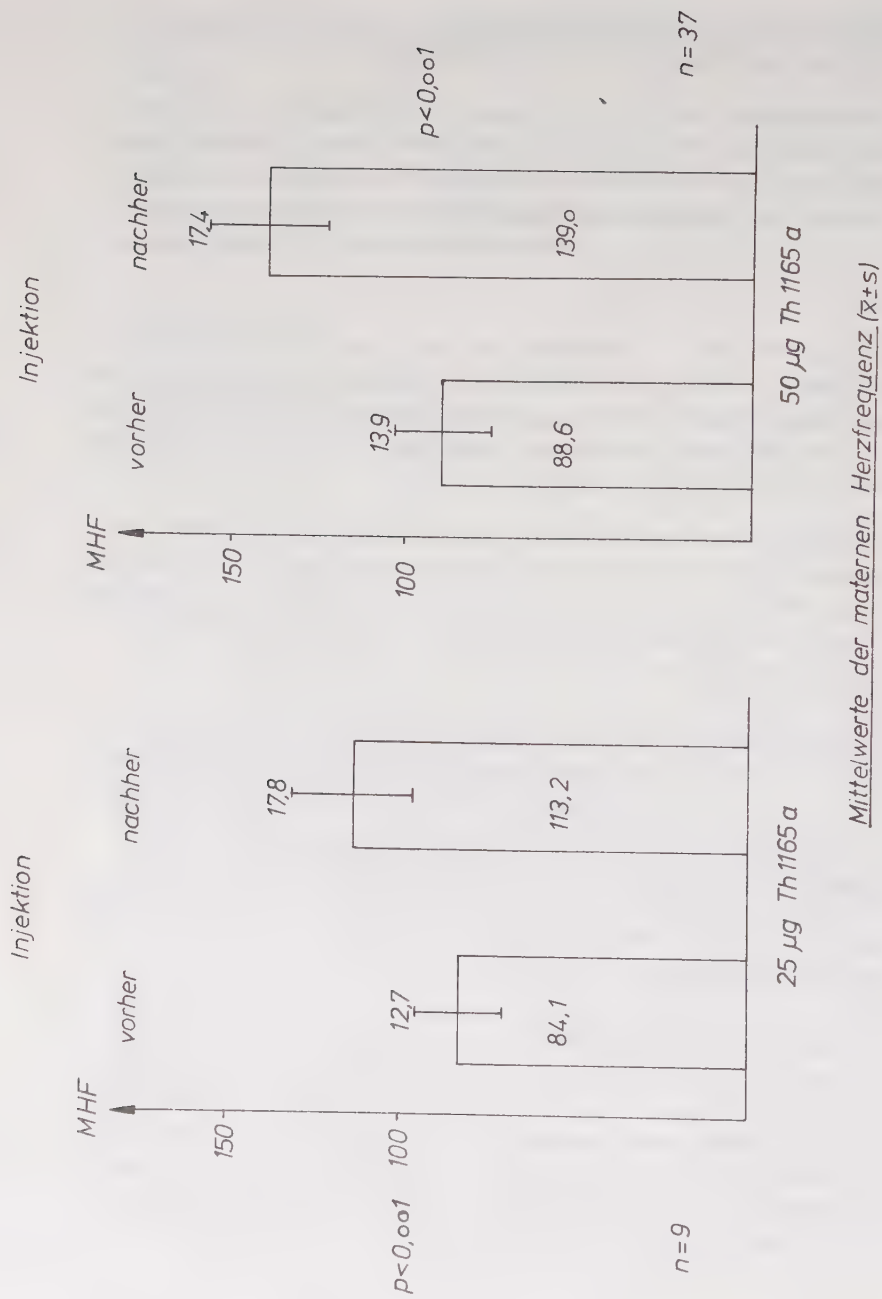


Abb. 6: Verhalten der materalen Herzfrequenz vor und nach einer einmaligen Injektion von 25 µg bzw 50 µg Th 1165 a.

Die Blutdruckänderung - sei es nun ein Abfall oder ein Anstieg - erfolgt in jedem Fall sofort oder kurz nach der Gabe des Tokolytikums. Die Ausgangswerte werden nach etwa 16 Minuten wieder erreicht.

Abbildung 8 zeigt die prozentuale Verteilung verschiedener objektiver und subjektiver Nebenwirkungen im Vergleich von niedriger zu höherer Th 1165 a-Dosierung.

Ein stärkerer Blutdruckabfall unter 100 mmHg tritt nach 25 mcg Th 1165 a in 22,2 % und nach 50 mcg Th 1165 a in 43,2 % der Fälle auf.

Diese Zahlen schließen Fälle ein, bei denen es nach der Injektion zu einem bedrohlichen Kreislaufversagen gekommen ist. Dies wird - nachdem alle Injektionen in Rückenlage vorgenommen worden sind - als Vena-cava-Kompressionssyndrom ("supine hypotensive syndrome") gedeutet.

Durch eine sofortige Seitenlagerung der Patientin nach links bessern sich die Blutdruckverhältnisse jedesmal so schlagartig, daß in allen Fällen auf zusätzliche Maßnahmen verzichtet werden kann.

Das Vena-cava-Kompressionssyndrom wird bei 11,1 % der Frauen nach 25 mcg Th 1165 a und bei 22,6 % der Frauen nach 50 mcg Th 1165 a beobachtet (Abbildung 8).

In diesem Zusammenhang ist besonders darauf hinzuweisen, daß in 4 Fällen statt der vorgesehenen 50 mcg nur 35 mcg Th 1165 a appliziert werden können. Ursächlich für den vorzeitigen Injektionsabbruch ist in 3 Fällen ein Anstieg der mütterlichen Herzfrequenz auf 150 bis 160 b/min und in einem Fall das Auftreten eines Kreislaufkollapses mit einem systolischen Blutdruck von 55 mm Hg anzusehen.

Dementsprechend ist in diesem Kollektiv ein Th 1165 a-bedingter Anstieg der mütterlichen Herzfrequenz um 55,4 %, ein Abfall des

Mittelwerte des materalen Blutdruckes bei 25 µg (x̄ ± s)

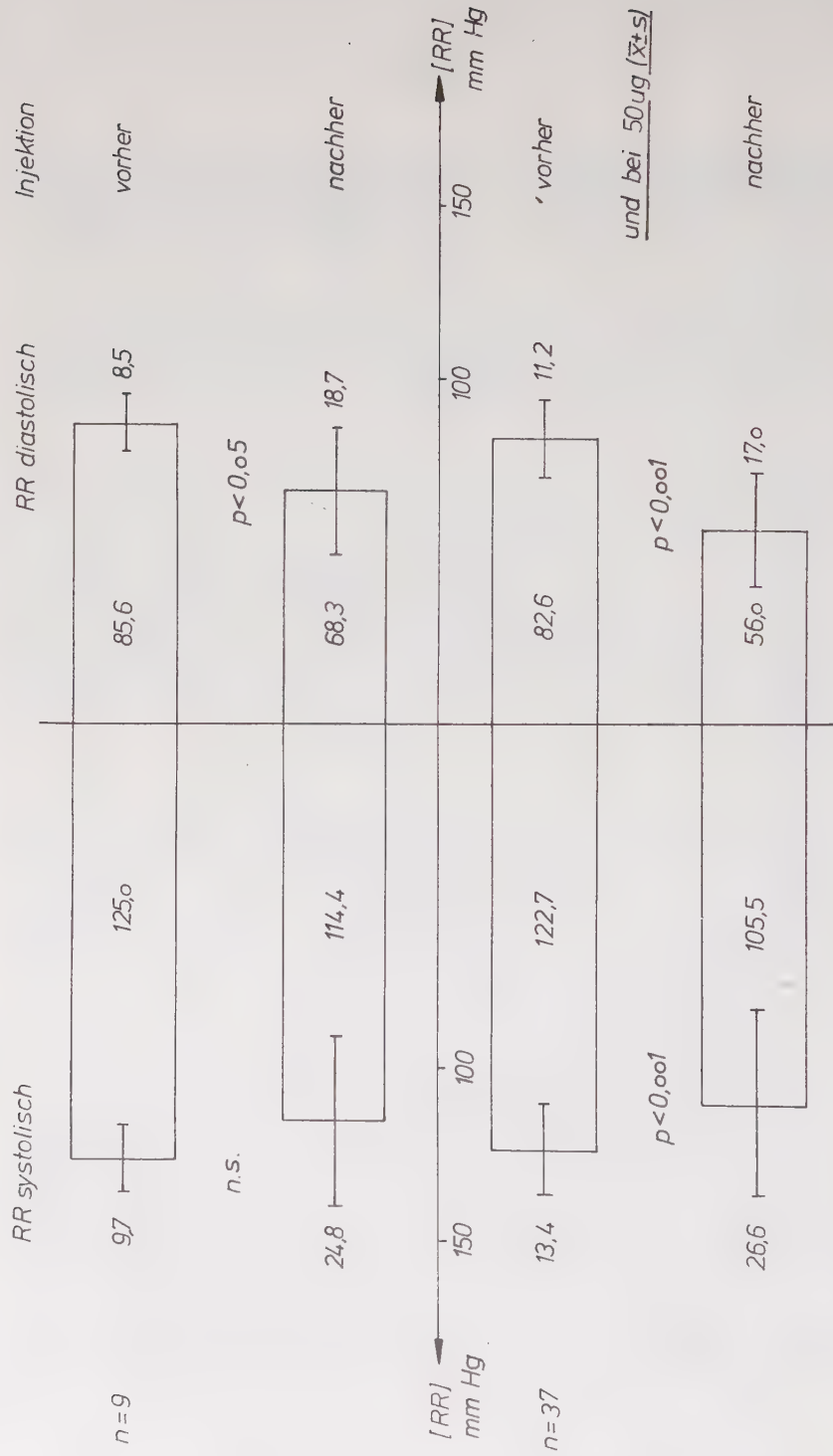


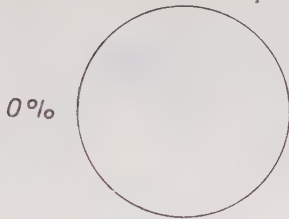
Abb 7: Verhalten des materalen Blutdruckes vor und nach einer einmaligen Injektion von 25 µg bzw. 50 µg Th 1165 a.

Nebenwirkungen

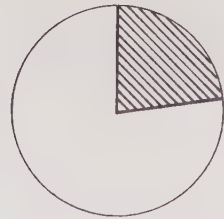
Injektion: 25 µg

50 µg Th 1165 a

a, fetale Nebenwirkungen

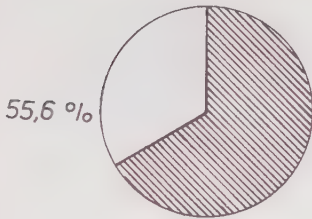


Tachykardie
>160/min



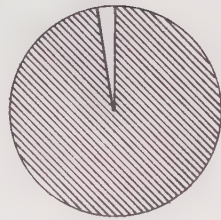
22,9 %

b, materne Nebenwirkungen

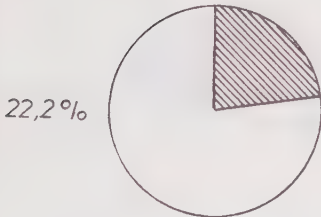


55,6 %

Tachykardie
>100/min

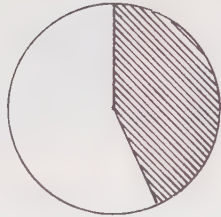


97,3 %

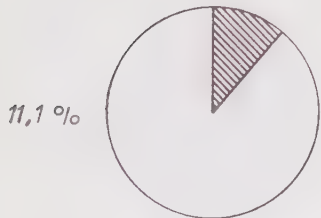


22,2 %

RR-Abfall systolisch
<100 mmHg

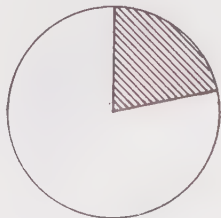


43,2 %

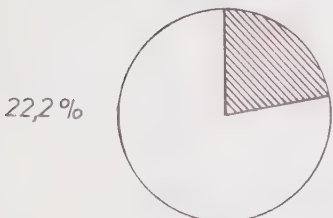


11,1 %

Vena-cava-Syndrom

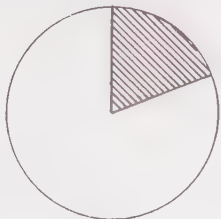


21,6 %



22,2 %

Übelkeit

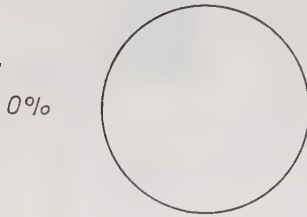


18,9 %

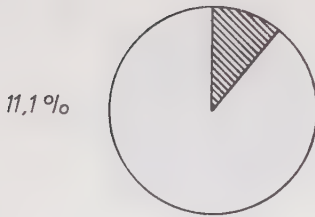
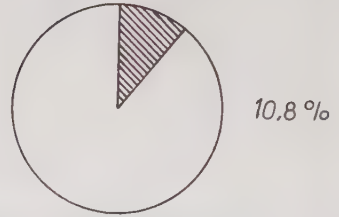
Nebenwirkungen Forts.

Injektion: 25 μ g

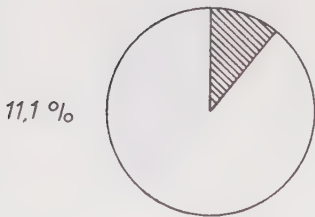
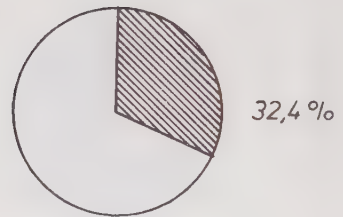
50 μ g Th 1165 a



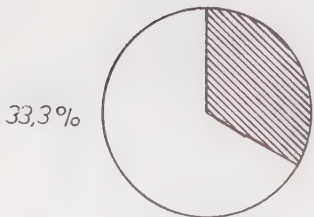
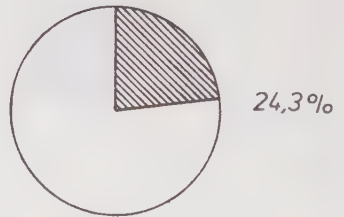
Erbrechen



Schweißausbruch



Tremor



keine Beschwerden

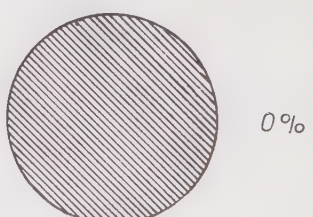


Abb. 8: Fetale und materne Nebenwirkungen nach einer einmaligen Injektion von 25 μ g bzw. 50 μ g Th 1165 a.

systolischen Blutdruckes von 19,4 % und des diastolischen Blutdruckes von 24,6 % zu verzeichnen.

Die mütterliche Herzfrequenz steigt von 85,7 b/min auf 133,2 b/min, und der Blutdruck vermindert sich durch die Injektion von 122,5/81,2 mm Hg auf 98,7/61,2 mm Hg.

Die prozentuale Verteilung der geäußerten subjektiven Beschwerden der Frauen wie Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch und Tremor (besonders an den Extremitäten) ist der Abbildung 8 zu entnehmen. Beim Vergleich zwischen 25 mcg und 50 mcg Th 1165 a zeigt sich, daß die höhere Dosis wesentlich stärker mit unerwünschten Nebenwirkungen behaftet ist: Während alle Gebärenden nach 50 mcg Th 1165 a über subjektive Nebenwirkungen klagen, sind nach Gabe von 25 mcg Th 1165 a 33,3 % der Frauen völlig beschwerdefrei.

Die subjektive Begleitsymptomatik ist durchwegs tolerabel und klingt rasch ab.

Eine Signifikanzbestimmung zwischen beiden Dosierungen hinsichtlich der Nebenwirkungen mit Hilfe des Vierfeldertestes ist wegen der zu kleinen Zahl des Kollektivs mit 25 mcg Th 1165 a nicht möglich.

Deshalb wird versucht für eine persönliche Entscheidung zur Staffelung der Nebenwirkungen die unterschiedliche Verträglichkeit zwischen 25 mcg und 50 mcg Th 1165 a darzustellen (Abbildung 9). In einer Entscheidungsmatrix werden die gravierenden Nebenwirkungen, die sich durch die Untersuchung als Extrema erwiesen haben, mehr bewertet als weniger störende Nebenwirkungen. Es werden 20 Punkte zur Verteilung angesetzt, wobei keine Beschwerden, RR-Abfall und V. cava-Syndrom jeweils 4 Punkte erhalten, Tachykardie mit 3, Erbrechen mit 2 Punkten bewertet werden, und Tremor, Schweißausbruch und Übelkeit je 1 Punkt erhalten.

Abbildung 9 zeigt nun deutlich, daß 25 mcg Th 1165 a hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen wesentlich besser verträglich sind als 50 mcg Th 1165 a.

Bewerteter Unterschied der Verträglichkeit bei 25 µg und bei 50 µg Th 1165 a bei bezogener Anzahl der Testpersonen

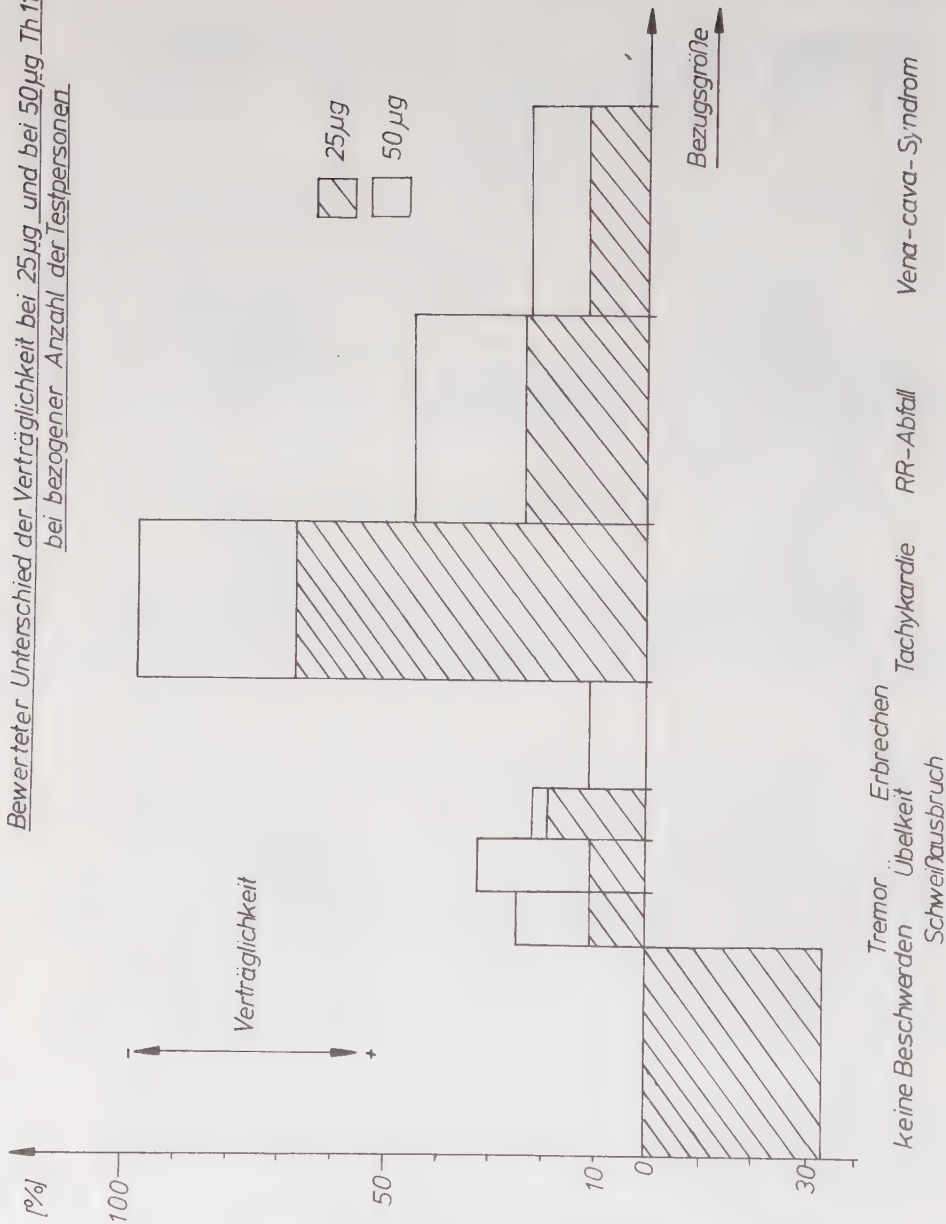


Abb. 9: Bewerteter Unterschied der Verträglichkeit bei 25 µg und 50 µg Th 1165 a bei bezogener Anzahl der Testpersonen.

Abbildung 10 ist auch hier zur besseren Veranschaulichung eine näherungsweise Interpolation der Abbildung 9. Besonders deutlich ist hier das Übergewicht der schwerwiegenden Nebenwirkungen bei 50 mcg zu erkennen.

Durch intermittierend abgeleitete EKG - K o n t r o l l e n (vor, während und nach der Th 1165 a-Injektion) lassen sich in 4 von insgesamt 12 Fällen Erregungsbildungsstörungen verifizieren.

Im einzelnen ergeben sich folgende Veränderungen:

zwei von 6 Patientinnen zeigen nach 50 mcg Th 1165 a supraventrikuläre Extrasystolen bzw. eine supraventrikuläre Tachykardie. Eine Probandin reagiert auf 35 mcg Th 1165 a mit einem AV-Knoten-ersatzrhythmus bei Sinusbradykardie, der später in eine AV-Knotentachykardie übergeht. Eine von insgesamt 5 Frauen, die 25 mcg Th 1165 a erhalten haben, bietet ebenfalls eine AV-Knotentachykardie, zum Teil im Sinne einer Interferenz zwischen einer Sinustachykardie und einer AV-Knotentachykardie.

Die restlichen 8 Frauen zeigen eine mehr oder weniger ausgeprägte Sinustachykardie. Störungen der Erregungsleitung werden nicht beobachtet.

Alle durch die Injektion hervorgerufenen EKG-Veränderungen bilden sich mit der Normalisierung der Herzfrequenz zurück.

Bewerteter Unterschied der Verträglichkeit bei 25 μ g und bei 50 μ g Th 1165a bei bezogener Anzahl der Testpersonen

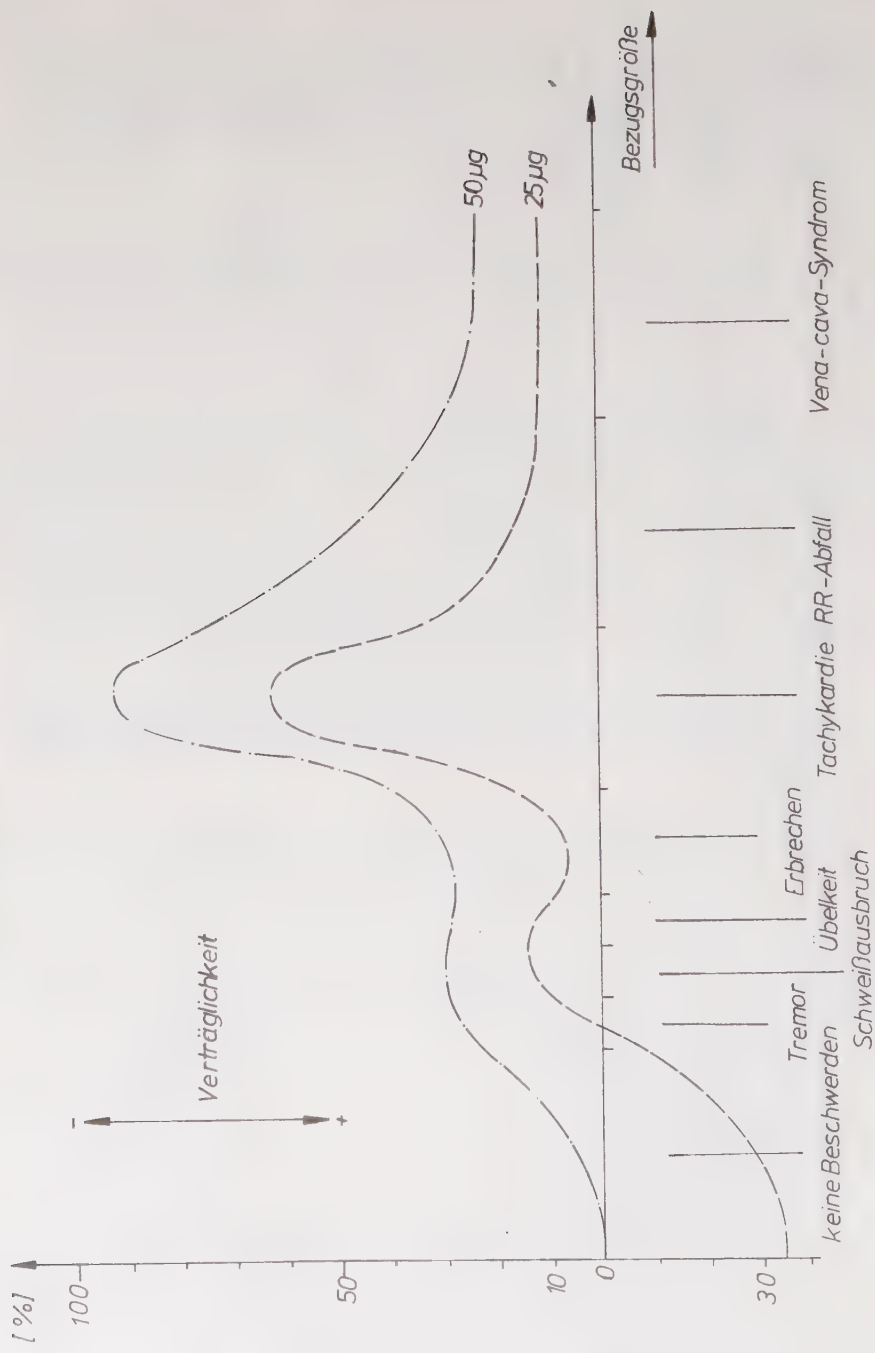


Abb 10: Bewerteter Unterschied der Verträglichkeit bei 25 μ g und 50 μ g Th 1165a bei bezogener Anzahl der Testpersonen.

Nebenwirkungen beim Kind

Besonders aufmerksam werden die Auswirkungen des Tokolytikums auf das Verhalten der fetalen Herztöne verfolgt.

Wie aus Abbildung 11 hervorgeht, beschleunigt sich die fetale Herzfrequenz durchschnittlich um 11 - 13 Schläge/min.

Nach Applikation von 25 mcg Th 1165 a an die Mutter steigt die fetale Herzfrequenz um 10 % über den Vorphasenwert von $128,7 \pm 19,0$ b/min auf $141,7 \pm 12,8$ b/min. Dieser Unterschied ist signifikant ($P < 0,01$).

Nach Verabreichung von 50 mcg Th 1165 a an die Mutter erhöht sich die fetale Herzfrequenz sehr signifikant um 8,2 % von $137 \pm 12,9$ auf $148,8 \pm 13,9$ b/min ($P < 0,001$).

Beim Vergleich der beiden Dosierungen ergibt sich bezüglich des fetalen Herzfrequenzanstiegs kein statistisch zu sichernder Unterschied (t-Test für unabhängige Stichproben).

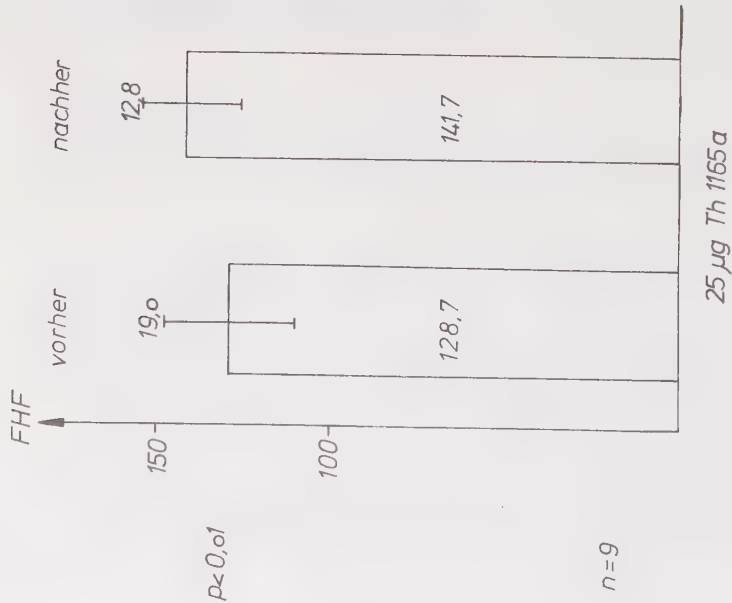
Eine ausgesprochene fetale Tachykardie (über 160 Schläge/min) wird in 22,9 % der Fälle nur nach Gabe von 50 mcg Th 1165 a beobachtet (Abbildung 8).

Eine erhebliche Beschleunigung erfährt die fetale Herzfrequenz nach Gabe von 35 mcg Th 1165 a an die Mutter: sie steigt um 22 % von durchschnittlich 118,8 b/min auf 145 b/min.

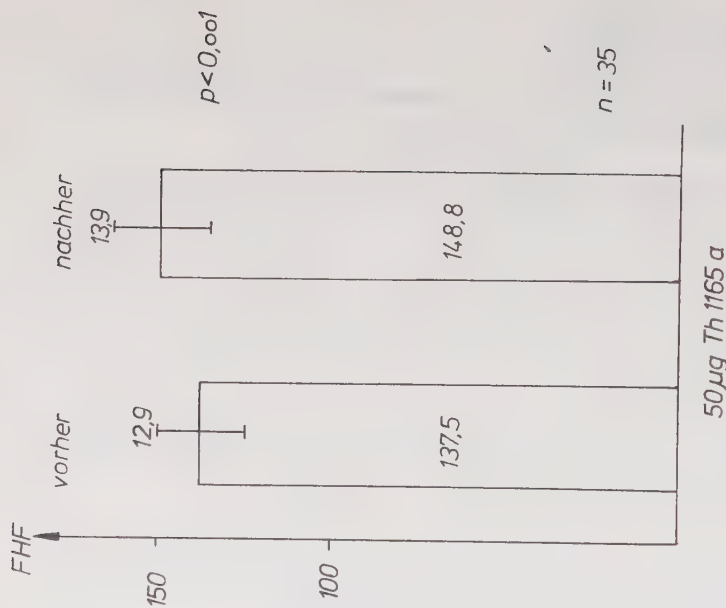
Pathologische Herzfrequenzmuster treten während der Injektion nicht auf. In wenigen Fällen sind vor der Injektion wehenabhängige fetale Dezelerationen vorhanden die nach der Verabreichung des Tokolytikums verschwinden, gleichzeitig pendelt sich die fetale basale Herzfrequenz auf ein normales Niveau ein.

Der fetale Herzfrequenzanstieg erfolgt im allgemeinen 2 bis 7 Minuten nach Injektionsbeginn und normalisiert sich wieder zwischen 8 bis 30 Minuten nach Th 1165 a-Medikation, im Durchschnitt nach 18 Minuten.

Injektion



Injektion



Mittelwerte der fetalen Herzfrequenz ($\bar{x} \pm s$)

Abb. 11:

Verhalten der fetalen Herzfrequenz vor und nach einer einmaligen Injektion von 25 µg bzw. 50 µg Th 1165 a.

In 3 von insgesamt 10 Fällen, bei denen ein Vena-cava-Kompressionssyndrom der Mutter auftritt, kommt es auch zu einem kurzfristigen Abfall der kindlichen Herztöne auf 95 bis 50 b/min. Auch hier wird durch Linksseitenlagerung der Mutter in allen Fällen eine sofortige Besserung der kindlichen Herzfrequenz erreicht.

D. DISKUSSION

Besprechung der Ergebnisse

Mit der Einführung der gasförmigen Narkotika in die Geburtshilfe ist zum ersten Mal eine Kurzzeit- oder Notfallwehenhemmung möglich (Franken (39), Mosler (104), Hüter (61)).

An die Stelle der Inhalationsnarkotika sind in letzter Zeit die Beta-Sympathikomimetika getreten. Die interessanteste Substanz aus dieser Stoffklasse ist das Th 1165 a. Hier sind die Anforderungen an eine wirksame Tokolyse bei minimaler Dosierung und bei geringsten Auswirkungen auf das mütterliche kardiovaskuläre System am ehesten erfüllt (Mosler (105), Boden et al. (17), Jung et al. (74), Hüter et al. (64)).

Es ist die Arbeitsgruppe um Caldeyro-Barcia (25), die 1969 als erste bei zwei Fällen von "fetal distress" bei normaler Uterusmotilität Orciprenalin erfolgreich einsetzen. Durch die Wehenhemmung verschwinden die Spätdezelerationen, der pH-Wert normalisiert sich.

Im gleichen Jahr weisen auch Gamissans et al. (44) nach intrapartaler, tokolytischer Behandlung mit Ritodrin eine signifikante Verbesserung des fetalen Säure-Basen-Status in 6 von insgesamt 34 Fällen mit erniedrigtem pH-Wert nach. Zwei Jahre später publiziert die Arbeitsgruppe um den gleichen Autor (45) ihre Ergebnisse an einem größeren Kollektiv: Anhand von pH-Messungen und kardiotokeographischen Aufzeichnungen wird gezeigt, daß eine Beta-Mimetika-Infusion an die Mutter in 75 % der Fälle zu einer Besserung einer fetalen Notsituation sub partu beiträgt.

Seit diesen Berichten hat sich der Einsatz der Beta-Mimetika zunehmend auf die intrapartale Tokolyse zur Behandlung von fetalen Notsituationen verlagert (Esteban-Altirriba et al. 1972 (37), Hüter et al. 1972 (64), Zahn 1973 (137), Kubli et al. 1973 (86), Künzel et al. 1973 (94), Künzel 1974 (95), Seifert et al. 1974 (123), Schenk et al. 1975 (116)).

Jede hyperaktive Wehentätigkeit, die auch bei normaler Plazenta-funktion in einem hohen Prozentsatz zur akuten fetalen Hypoxie führt, kann durch eine intravenöse Injektion von Th 1165 a sofort beseitigt werden. Die hämodynamische Störung wird damit aufgehoben. Eine Nabelschnurkompression führt in kurzer Zeit zu einer akuten Störung des materno-fetalen Gasaustausches, und eine latente Plazentainsuffizienz kann bereits bei regelrechter Wehentätigkeit akut dekompensieren. Die Tokolyse schafft in solchen Fällen günstige Voraussetzungen zur Verbesserung der plazentaren Perfusion.

Die Erkenntnis von der intrauterinen Reanimation des Feten hat in der Klinik die Frage nach einer schnell griffbereiten intravenösen, tokolytischen Einmalspritze aufkommen lassen. Unzureichend geklärt sind bisher die Probleme der Dosierung und der Nebenwirkungen. Diese Lücke zu schließen ist das Ziel der vorliegenden Arbeit. Hierzu werden 50 Gebärende der II. Universitätsfrauenklinik während der Eröffnungsperiode untersucht.

Die Dosierung der zur Verfügung stehenden Th 1165 a-Ampullen basiert auf Angaben von Künzel (94, 95), der eine fetale Bradykardie, verursacht durch eine Dauerkontraktion des Uterus während der Eröffnungsperiode durch eine einmalige i. v.-Injektion von 50 mcg Th 1165 a/min normalisieren kann.

Andere Autoren führen eine einmalige Injektion von 10 - 20 mcg Th 1165 a (Schenk et al. (116)), 20 - 30 mcg Th 1165 a (Zahn et al. (140)), 20 - 80 mcg Th 1165 a (Seifert et al. (123)) und 80 mcg Th 1165 a (Schulz et al. (120)) durch oder verwenden einen Th 1165 a-Dosier-Aerosol (Zahn (137)).

In Übereinstimmung mit den Berichten dieser Autoren zeigen auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, daß Th 1165 a in der Lage ist die Wehentätigkeit dosenabhängig für 11,4 bzw. 13,8 Minuten zuverlässig zu hemmen.

50 mcg Th 1165 a bewirken eine im Durchschnitt nur 2,5 Minuten längere Tokolyse als 25 mcg. Dieser Unterschied ist statistisch

nicht signifikant.

Der planimetrisch ermittelte Rückgang der Wehentätigkeit nach Gabe von 50 mcg Th 1165 a beträgt in dem vorliegenden Kollektiv von 16 Frauen in der Mehrzahl der Fälle zwischen 35 und 55 % des Ausgangswertes. Diese gering erscheinende Inhibition der Uterusaktivität ist darauf zurückzuführen, daß bei der Auswertung der Tokogrammkurven die Fläche des sich nicht verändernden Basaltonus in die prozentuale Berechnung der Wehentätigkeit der Vor- und Substanzphase jeweils mit einbezogen worden ist. In jedem hier untersuchten Fall ist jedoch tokographisch eindeutig ein vollständig wehenfreies Intervall erkennbar.

"Therapieversager" beschreiben nur Schenk et al. (116) nach Gaben von 10 - 20 mcg Th 1165 a, wobei die Autoren in der Gruppe der echter Versager bei etwa 50 % der Fälle eine vorbestehende Plazentainsuffizienz diagnostizieren und die echten von den iatrogenen Versagern unterscheiden, die durch eine nicht ausreichende Tokolyse bzw. durch einen falschen Entbindungsmodus im weiteren Geburtsverlauf hervorgerufen werden.

Schenk et al. (116) beobachten nach Injektion von 10 - 20 mcg Th 1165 a einen tokolytischen Wirkungseintritt nach 60 - 90 sec. und eine Wirkungsdauer von max. 15 Minuten in der Eröffnungsperiode und max. 10 Minuten in der Austreibungsperiode. Darüber hinaus empfehlen die Autoren bei fehlendem oder nicht ausreichendem Effekt der ersten Dosis nach 1 - 2 Minuten eine zweite, gleich große Dosis zu injizieren.

Seifert et al. (123) hingegen finden nur nach einer Dosierung von mindestens 20 mcg Th 1165 a ein direkt wehenfreies Intervall und beobachten einen dosisabhängigen Wiederbeginn der Wehentätigkeit zwischen der 4. und 30. Minute, wobei sich zuerst die Wehenamplitude, dann die Kontraktionsdauer und später die Frequenz normalisieren.

Die anhand der vorliegenden Untersuchung erhaltenen Ergebnisse zeigen einen tokolytischen Wirkungseintritt nach zwei Minuten und stimmen damit in etwa mit den von Schenk (116) gemachten

Beobachtungen überein. Auch die hier gewonnenen Befunde weisen übereinstimmend mit Schenk et al. (116) - allerdings nur in der Eröffnungsperiode - mit zunehmendem Geburtsfortschritt (in Abhängigkeit vom Muttermundsbefund) eine abnehmende Dauer der Tokolyse nach. Die Abnahme der Wirkungsdauer ist nicht statistisch signifikant.

Übereinstimmend mit Seifert et al. (123) zeigen die Beobachtungen einen dosisabhängigen Wiederbeginn der Wehentätigkeit nach 5 - 25 Minuten, allerdings in umgekehrter Reihenfolge: Erst normalisiert sich die Frequenz und dann die Amplitude.

In zwei Fällen, bei denen infolge fetaler Gefährdung eine zweite Th 1165 a-Injektion von 50 mcg an die Mutter 47 bzw. 83 Minuten nach der ersten Injektion therapeutisch erforderlich ist, wird festgestellt, daß sich die zweite Injektion auf die Dauer der Wehenhemmung bzw. auf den Rückgang der Wehentätigkeit wesentlich geringer auswirkt. Diese Beobachtung entspricht der klinischen Erfahrung von Zahn (141), der nach kurz aufeinanderfolgenden, mehrmaligen Tokolysen einen zunehmenden Effektivitätsverlust auftreten sieht. Deshalb kann der Empfehlung von Schenk et al. (116), zur fortlaufenden Notfalltokolyse mehrmals kleinere Dosen zu applizieren, nicht zugestimmt werden.

Im Rahmen dieser Untersuchung wird eine einmalige Dosis von 50 mcg Th 1165 a auch zwei Schwangeren am Termin zur Tokolyse vor der äußeren Wendung des Feten aus Beckenendlage injiziert. Inzwischen ist bei weiteren 25 Wendungen Th 1165 a angewendet worden. Dieses Verfahren entspricht den Empfehlungen von Müller-Holve und Saling (107) und stellt derzeit die beste Lösung dar, um die allgemein anerkannten Risiken einer Beckenendlagegeburt bzw. die Gefahren einer operativen Entbindung für die Mutter zu umgehen. Die zitierten Autoren applizieren dazu 10 bis 25 mcg Partusisten.

Die Vorteile dieser Methode liegen einmal darin, daß die Relaxation des Uterus eine schonende Wendung des Feten erleichtert. Zum anderen besteht in Terminnähe keine fetale Lagelabili-

tät mehr, so daß eine Fixierung des Fötus nach der Wendung überflüssig wird. Bei evtl. auftretenden Komplikationen ist die operative Entbindung eines reifen Kindes möglich.

Unter Einhaltung bestimmter Voraussetzungen vor der Durchführung der Wendung geben die genannten Autoren eine Erfolgsquote von etwa 80 % bei 43 Wendungsversuchen an 30 Schwangeren an.

Dieser günstige Bericht hat veranlaßt, daß auch an dieser Klinik die äußere Wendung in Terminnähe unter Verwendung von Th 1165 a durchgeführt wird.

Im Rahmen dieser Arbeit werden allerdings nur die Nebenwirkungen der Th 1165 a-Injektion bewertet und in die Statistik miteinbezogen.

Eine einmalige Injektion von 25 mcg bzw. 50 mcg Th 1165 a führt während der Eröffnungsperiode beim Feten zu einem Abfall des Kohlendioxidpartialdruckes um - 1,29 mm Hg bzw. - 1,9 mm Hg. Der Sauerstoffpartialdruck nimmt nach Medikation von 25 mcg Th 1165 a um - 0,14 mm Hg ab und steigt nach Gabe von 50 mcg Th 1165 a um 2,2 mm Hg an. Der Vergleich der beiden Dosierungen im Hinblick auf die Veränderungen der Partialdrucke ergibt für die $p\text{CO}_2$ -Werte eine Signifikanz, während die $p\text{O}_2$ -Werte keinen statistisch zu sichernden Unterschied aufweisen.

Der auf den ersten Blick signifikant erscheinende Unterschied des $p\text{O}_2$ zwischen beiden Kollektiven ist deshalb nicht signifikant, weil das aus sieben ausgewerteten Fällen bestehende Kollektiv mit 25 mcg Th 1165 a-Behandlung zwei, evtl. durch Meßfehler bedingte Ausreißer enthält, die eine große Standardabweichung verursachen und damit einen möglicherweise signifikanten Unterschied verdecken.

Auch Künzel und Reinecke (93) können - allerdings unter Th 1165 a-Infusion - sub partu eine Zunahme des fetalen $p\text{O}_2$ nachweisen. Die Ergebnisse zeigen zusammengefaßt, daß es sowohl durch Infusion wie auch durch eine einmalige Injektion von 50 mcg Th 1165 a

möglich ist, das Sauerstoffangebot an den Feten zu erhöhen, während die Gabe von 25 mcg Th 1165 a keinen wesentlichen Einfluß auf den fetalen Sauerstoffpartialdruck zu haben scheint. Die kleine Fallzahl des Kollektivs mit 25 mcg Th 1165 a-Behandlung läßt allerdings eine endgültige Aussage nicht zu.

Der Base-Excess, der die metabolische Komponente des Säure-Basen-Haushaltes repräsentiert, nimmt durch die Th 1165 a-Injektion von 25 mcg bzw. 50 mcg um - 0,46 bzw. - 0,13 mval/l ab. Die durch die Th 1165 a-Medikation ermittelte Reduktion des $p\text{CO}_2$ bzw. des BE verursachen keine Veränderung des pH-Wertes.

Dieses Resultat deckt sich nicht mit den Berichten von Caldeyro-Barcia (25) und Gamissans (44, 45), die unter Beta-Mimetika eine Zunahme des pH-Wertes beobachten. Die Diskrepanz dürfte dadurch zu erklären sein, daß jene Autoren durchwegs asphyktische Feten mit erniedrigtem pH-Wert therapieren, während es sich bei den hier vorliegenden Untersuchungen und Befunden um normale Geburten mit normalem pH-Wert handelt.

Die Deutung des BE-Abfalls ist schwierig. Frühere Untersuchungen von Klöck et al. 1973 (81) weisen unter Th 1165 a-Infusion bei der Mutter und dem Fetus zu Beginn der Geburt eine leichte metabolische Azidose bei gleichbleibenden respiratorischen Parametern nach. Da eine anaerobe Glykolyse auf Grund einer Hypoxie ausgeschlossen werden kann und zudem bekannt ist, daß Beta-Stimulation die Glykolyse und Lipolyse steigert und die Bildung von Laktat, Beta-Hydroxybuttersäure und Acetessigsäure erhöht (Unbehaun et al. (129), Conradt et al. (28)), halten Klöck et al. (81) es für möglich, daß die metabolischen Veränderungen durch die Th 1165 a-Infusion bedingt sind: Durch den Anstieg der Milchsäure und der Ketonkörper wird bei der Mutter der Pufferbasenbestand reduziert, und der BE-Wert sinkt. Da Milchsäure diaplazentar übertritt, wird auch der fetale Pufferbasenbestand im Sinne einer Infusionsazidose belastet.

Über gleichartige Ergebnisse berichten auch Unbehaun et al. (130). Letztere halten darüber hinaus auch eine direkte Stoff-

wechselbeeinflussung des Feten durch Gas unmittelbar auf das Kind übergehende Beta-Mimetikum für möglich.

Publikationen darüber, in welchem Ausmaß diese metabolischen Veränderungen auch nach einer einmaligen Th 1165 a-Injektion auftreten, sind bislang noch nicht vorgelegt worden.

Aufgrund der in dieser Arbeit erzielten Befunde scheint es denkbar, daß die Verminderung des Pufferbasenbestandes im fetalen Blut auch hier durch eine Beta-Mimetika bedingte Konzentrationserhöhung saurer Metabolite verursacht ist.

Bei der Notfalltokolyse sub partu zur Beseitigung einer fetalen Notsituation sind die mit der tokolytischen Therapie erreichbaren, hämodynamisch günstigeren Voraussetzungen den metabolischen Belastungsfaktoren eindeutig überlegen. Die Tokolyse ist daher die Methode der Wahl um eine überstürzte Notoperation zu vermeiden oder um die Zeitspanne bis zur operativen Entbindung im Interesse des Kindes sinnvoll zu überbrücken (Koepcke et al. (82), Schenk et al. (116)).

Da es bei der Notfalltokolyse darauf ankommt, die Wehentätigkeit augenblicklich zu hemmen, sind die dazu notwendigen beta-mimetischen Dosen naturgemäß hoch. Ausgeprägte kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei Mutter und Fetus sind deshalb die Folge.

Als Voraussetzung für die Anwendung der Tokolytika ist deshalb eine Intensivüberwachung von Mutter und Fetus zu fordern.

Vergleicht man die Dosierung zwischen 25 und 50 mcg Th 1165 a hinsichtlich der Nebenwirkungen, so ist deutlich eine Dosisabhängigkeit zu beobachten. Die höhere Dosierung zeigt sich dabei als durchwegs mit stärkeren Nebenwirkungen behaftet. So geben 33,3 % der Frauen nach Behandlung mit 25 mcg Th 1165 a keine Beschwerden an, während nach einer Injektion mit 50 mcg alle Patientinnen über Nebenwirkungen klagen. Darüber hinaus kann in vier Fällen wegen eines Vasomotorenkollapses der Mutter bzw. wegen extremer mütterlicher Tachykardie statt der vorgesehenen

50 mcg nur 35 mcg appliziert werden.

Stärkere Hypotensionen und Tachykardien werden als die gefährlichsten Th 1165 a-Effekte besonders gefürchtet, da zu erwarten ist, daß eine derartige mütterliche Kreislaufinsuffizienz von einem bereits asphyktischen Feten nicht mehr toleriert werden kann.

Der unter Th 1165 a in Abhängigkeit von der injizierten Dosis auftretende simultane Abfall des systolischen und diastolischen Druckes bedeutet bei konstantem Herzminutenvolumen eine Abnahme des peripheren Widerstandes. Da der Uterus Teil des gesamten peripheren Widerstandes ist (Künzel (91)), ist anzunehmen, daß trotz geringen Blutdruckabfalls die uterine Durchblutung ansteigt. Nimmt der Blutdruck jedoch stärker ab als der uterine Gefäßwiderstand, so führt das zu einer Einschränkung der uterinen Perfusion und somit zu einer Gefährdung des Feten.

Ein systolischer Blutdruckabfall unter 100 mm Hg wird nach 25 mcg Th 1165 a in 22,2 % und nach 50 mcg in 43,2 % der Fälle registriert. Diese Zahlen schließen 10 Fälle (ein Fall nach 25 mcg, ein Fall nach 35 mcg und acht Fälle nach 50 mcg Th 1165 a) mit ein, bei denen es nach der tokolytischen Medikation zu einem bedrohlichen Kreislaufversagen gekommen ist. Dies wird, nachdem alle Injektionen bewußt in Rückenlage vorgenommen worden sind, als Vena-cava-Kompressionssyndrom angesehen.

Es kann heute als gesichert gelten, daß die Auslösung des Schocks in Rückenlage von mehr oder weniger ausgeprägten venösen kollateralen Abflußbahnen sowie von vegetativ-regulatorischen Mechanismen abhängig ist (Dieminger (34), Gödel (46)). Die durch die Tokolyse eintretende Erschlaffung des graviden Uterus begünstigt dabei die Kompression der V. cava inferior und behindert den venösen Rückfluß zum Herzen.

Der Kreislaufkollaps der Mutter gefährdet den Feten durch die Hypoxie, andererseits droht durch die massive venöse Stauung bei noch anhaltendem aortalem Blutfluß eine Druckerhöhung in den uterinen Venen und im intervillösen Raum mit der Gefahr einer vor-

zeitigen Plazentalösung.

Die Häufigkeit des Vena-cava-Syndroms mit schwerer Hypotension wird von Holmes in 2 %, von Villard und Wright in 6 % und Winzler in 0,2 % aller Spätschwangerschaften angegeben (alle Autoren zit. nach Dieminger (34)).

Die in dieser Untersuchung gewonnenen Befunde zeigen unter tokolytischer Behandlung eine Häufigkeit des Vena-cava-Syndroms von 11,1 % nach 25 mcg und von 21,6 % nach 50 mcg Th 1165 a.

Durch Seitenlagerung der Patientin nach links werden die pathogenetischen Voraussetzungen für das Syndrom aufgehoben, und es tritt eine geradezu schlagartige Besserung des Zustandsbildes innerhalb von 1 bis 2 Minuten ein.

Im vorliegenden Untersuchungsgut wird durch Th 1165 a in drei von insgesamt 10 Fällen mit Vena-cava-Syndrom trotz eines sofortigen Lagewechsels der Patientin doch ein stärkerer Schockzustand der Mutter ausgelöst, der beim Feten zu einer kurzfristigen Bradykardie und zur Verschlechterung aller fetalen Stoffwechselparameter (pH, BE, pCO₂, pO₂) führt.

Die erhobenen Mikroblutgasanalysen und kardiotokeographischen Befunde zeigen, daß die restlichen sieben Feten durch den kurzfristigen mütterlichen Schockzustand keinerlei Beeinträchtigung erfahren.

Aufgrund der geschilderten Erfahrungen muß die zur Vermeidung des Vena-cava-Syndroms eminent wichtige Seitenlagerung der Patientin als Vorsichtsmaßnahme vor jeder tokolytischen Behandlung dringend empfohlen werden. Dies wird auch von Hüter (61) und Schenk et al. (116) betont.

Während Chappel et al. (27) im Tierversuch nach erhöhten Dosen von Isoproterenol herdförmige Myokardnekrosen als toxische Veränderungen beschreiben, zeigen die elektrokardiographischen Veränderungen an Gebärenden unter 25 - 30 mcg Th 1165 a Erregungs-

bildungsstörungen, die sich mit der Normalisierung der Herzfrequenz wieder zurückbilden.

Eine eindeutige Dosisabhängigkeit läßt sich auch bei den vegetativen Dysregulationen wie Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch und Muskelzittern an den Extremitäten erkennen. In diesem Sinne äußern sich auch Hüter et al. (64).

Die sich durchwegs einstellende Beschleunigung der fetalen Herzfrequenz um 11 bis 13 Schläge/min, d. h. um 8,2 bis 10 % der Ausgangslage tritt unabhängig von der Dosierung auf. Aufgrund der durchgeführten blutgasanalytischen Messungen kann angenommen werden, daß der Tachykardie ursächlich keine kompensatorische Reaktion sondern vielmehr eine direkte Wirkung der Tokolytika auf den Feten zugrunde liegt. Diese Auffassung vertreten auch Seifert et al. (123).

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchungen führen zu dem Schluß, daß 50 mcg der Substanz Th 1165 a als Einmalinjektion hinsichtlich der Dauer der Wehenhemmung der 25 mcg Applikation gering überlegen sind. Diese geringe Überlegenheit bezüglich des tokolytischen Effektes steht aber in keiner Relation zu dem Ausmaß der kardiovaskulären Nebenwirkungen, mit denen die höhere Dosierung belastet ist, zumal der Wirkungseintritt nach beiden Dosierungen gleich schnell innerhalb von zwei Minuten eintritt.

Zur Notfalltokolyse sub partu bietet sich somit mit einer einmaligen Injektion von 25 mcg Th 1165 a eine Dosierung an, der wegen ihrer geringen Nebenwirkungen bei ausreichender Wehenhemmung der Vorzug zu geben ist.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Notfalltokolyse sub partu ist heute die Methode der Wahl um fetale Gefahrenzustände zu beseitigen, um überstürzte Notoperationen zu vermeiden oder um die Zeitspanne bis zur operativen Entbindung im Interesse des Kindes zu überbrücken.

Die physiologischen Grundlagen der Wehentätigkeit und der Einfluß der Uterusaktivität auf die fetoplazentare Durchblutung werden geschildert.

Ein historischer Überblick über nicht mehr verwendete uteroinhibitorische Substanzen wird gegeben.

Im speziellen Teil der Arbeit wird der wehenhemmende Effekt einer einmaligen Injektion von 25 mcg bzw. 50 mcg Th 1165 a bei 48 Frauen während einer normalen Eröffnungsperiode geprüft. Außerdem wird 50 mcg Th 1165 a zweimal am Termin zur äußeren Wendung des Feten aus Beckenendlage verwendet.

Über die Auswirkungen von Th 1165 a auf den fetalen Säure-Basen-Haushalt und die fetalen Gaspartialdrucke sowie über die Nebenwirkungen bei der Mutter und beim Kind wird berichtet.

Auf das Vena-cava-Kompressionssyndrom als gravierende Nebenwirkung unter tokolytischer Behandlung wird ausführlich eingegangen, wobei die Notwendigkeit einer prophylaktischen Linksseitenlagerung der Patientin vor dem Beginn der Wehenhemmung betont wird.

Zur klinischen Notfalltokolyse sub partu kann bei abwägender Gegenüberstellung der beiden Dosierungen wegen der ausreichenden Wehenhemmung bei wesentlich geringeren Nebenwirkungen Th 1165 a nur in der niedrigeren Dosierung von 25 mcg empfohlen werden.

Herrn Prof. Dr. Richter danke ich für die Überlassung des Themas.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Glesecke vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik des Klinikums Großhadern der Universität München für die statistische Beratung und Herrn Priv.-Doz. Dr. Wirtzfeld von der Kardiologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München für die Hilfe bei der Beurteilung der Elektrokardiogramme.

Herrn Dr. Zahn und Herrn Dr. Zach sowie allen Hebammen der II. Universitätsfrauenklinik danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Ahlquist, R.P.,
R.A. Woodbury: Influence of drugs and uterine activity on uterine blood flow.
Fed. Proc. 6 (1947), 305
- (2) Ahlquist, R.P.: A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153 (1948), 586
- (3) Allen, H.H.,
H. Short,
D.M. Fraleigh: The use of Isoxsuprine in the management of premature labor.
Allied Therapeutics 7 (1965), 544
- (4) Alvarez, H.,
R. Caldeyro-Barcia: Nueva tecnica para registrar la actividad contractil del utero humano gravido.
Arch. Obstet. Ginec. 7 (1948), 7
- (5) Artner, J.: Vegetative Querschnittsuntersuchungen nach Medikation mit Benzodiazepinderivaten.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19 (1964), 77
- (6) Baumgarten, K.: Die Wehenhemmung.
Praxis 58 (1969), 519
- (7) Bayer, R.: Attempts to suppress contractions with Duvadilan (Isoxsuprine Hydrochloride) in women in labour.
Bibl. Gynaec. 42 (1966), 217
- (8) Beck, L.: Erfahrungen mit der Halothannarkose bei gynäkologischen und geburtshilflichen Operationen und Eingriffen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 21 (1961), 882
- (9) Belinkoff, S.,
O.W. Hall: Intravenous alcohol during labor.
Amer. J. Obstet. Gynec. 59 (1950), 429
- (10) Benthin, W.: Schmerzbekämpfung in der Geburtshilfe durch Dolantin.
Dtsch. med. Wschr. 66 (1940), 760

- (11) Berger, M.,
W. Neuweiler: Relaxation und Sedation des menschlichen Uterus.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22 (1962), 1275
- (12) Berger, M.: Relaxation und Sedation des menschlichen Uterus.
Fortschr. Gynäk. Geburtsh. 16 (1963), 3
- (13) Bernstein, J.: Die Thermoströme des Muskels und die Membrantheorie der bioelektrischen Ströme.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 131 (1911), 589
- (14) Bishop, E.H.,
T.B. Woutersz: Isoxsuprine, a myometrial relaxant.
Amer. J. Obstet. Gynec. 17 (1961), 442
- (15) Boden, W.: Tokographische Untersuchungen über den Einfluß von Valium bei drohender Frühgeburt.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19 (1964), 356
- (16) Boden, W.: Die Wirkung des Dolantin "Spezial" auf die Uterusmotilität.
Z. Geburtsh. Gynäk. 167 (1967), 212
- (17) Boden, W.,
H. v.d. Crabben: Wehenhemmung mit einer neuen beta-adrenergen Substanz.
Med. Welt 21/30 (1970), 1342
- (18) Borell, U.,
I. Fernström,
L. Ohlson,
N. Wikqvist: Influence of uterine contractions on the uteroplacental blood flow at term.
Amer. J. Obstet. Gynec. 93 (1965), 44
- (19) Brücke, F. Th. v.,
G. Herting,
A. Lindner,
M. Loudon: Zur Pharmakologie einer neuen gefäß-erweiternden Substanz aus der p-Oxy-Ephedrinreihe.
Wien. klin. Wschr. 68 (1956), 183

- (20) Brunner, G.: Erfahrungen mit Benzodiazepin-Derivaten unter der Geburt.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19 (1964), 232
- (21) Caffier, H.,
H. Wulf: Zur Frage einer Anaerobiose und einer Azidose des Feten unter der Geburt.
Z. Geburtsh. Gynäk. 166 (1967), 124
- (22) Caldeyro-Barcia, R.,
H. Alvarez,
J.J. Poseiro: Action of morphine on the contractility of the human uterus.
Arch. Int. Pharmacodyn. 101 (1955), 171
- (23) Caldeyro-Barcia, R.: Physiology of the uterine contraction.
Clin. Obstet. Gynec. 3 (1960), 386
- (24) Caldeyro-Barcia, R.,
C. Casacuberta,
R. Bustos,
G. Giussi,
L. Escarcena,
C. Mendez-Bauer: Correlation of intrapartum changes in fetal heart rate with fetal blood oxygen and acid-base-balance.
In: Adamson, K.:
Diagnosis and Treatment of Fetal Disorders.
Berlin, Heidelberg, Springer Verlag
1967 (S. 205)
- (25) Caldeyro-Barcia, R.,
J.M. Magana,
J.B. Castillo,
J.J. Poseiro,
C. Mendez-Bauer,
S.V. Pose,
L. Escarcena,
C. Casacuberta,
R. Bustos,
G. Giussi: A new approach to the treatment of acute intrapartum fetal distress.
Pan American Health Organization,
Washington 1969 (S. 248)
- (26) Chapman, E.R.,
P.T.Jr. Williams: Intravenous alcohol as an obstetrical analgesia.
Amer. J. Obstet. Gynec. 61 (1951), 676
- (27) Chappel, C.J.,
G. Rona,
I. Balazs,
R. Gaudry: Severe myocardial necrosis produced by Isoproterenol in the rat.
Arch. Int. Pharmacodyn. 122 (1959), 123

- (28) Conradt, A.,
V. Unbehaun:

Lipolyse und Ketonämie während Infusion von Th 1165 a.
In: Saling, E., J.W. Dudenhausen:
Perinatale Medizin, Bd. IV, 5. Dtsch. Kongr. für perinat. Med., Berlin 1972
Stuttgart, Thieme Verlag 1973 (S. 377)
- (29) Cretius, K.:

Die Geburt.
In: Schwalm, H., G. Döderlein:
Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd. II
München - Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1964 S. 360
- (30) Cretius, K.:

Pathologie der Wehentätigkeit.
In: Saling, E., J.W. Dudenhausen:
Perinatale Medizin, Bd. III, 4. Dtsch. Kongr. für perinat. Med., Berlin 1971; Stuttgart, Thieme Verlag 1972, S. 251
- (31) Csapo, A.:

Initiation of Labor.
Symposion 15. - 18. 12. 73, Princeton USA
- (32) Dale, H.H.:

On some physiological actions of Ergot.
J. Physiol. (Lond.) 34 (1906), 163
- (33) Davis, C.H.,
L.H. Schliselfeld,
D.P. Wolfe,
C.A. Laevitt,
E.G. Krebs:

Interrelationship among Glycogen Phosphorylase Isoenzymes.
J. Biol. Chem. 242 (1967), 4824
- (34) Dieminger, H.-J.:

Das Vena-cava-inferior-Syndrom (Supine-hypotensive-Syndrome) in der Spätschwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 28 (1968), 787
- (35) Embrey, M.P.,
W.J. Garret,
D.L. Pryer:

Inhibitory action of halothane on contractility of human pregnant uterus.
Lancet II (1958), 1093

- (36) Eskes, T.K.A.B.: Effect of morphine upon uterine contractility in late pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 84 (1962), 281
- (37) Esteban-Altirriba, J.,
O. Gamissans,
P. Duran,
J. Calaf,
A. Rene: Administration of Beta-Mimetic Agents to the Mother as a Conservative Therapy in Cases of Intrapartum Fetal Acidosis (with special reference to the validity of the methods of control). In: Saling, E., J.W. Dudenhausen: Perinatale Medizin, Bd. III, 4. Dtsch. Kongr. für perinat. Med., Berlin 1971; Stuttgart, Thieme Verlag 1972, (S. 198)
- (38) Fleckenstein, A.,
G. Grün,
H. Tritthart,
K. Byon,
P. Harding: Uterus-Relaxation durch hochaktive Ca^{++} -antagonistische Hemmstoffe der elektro-mechanischen Entkoppelung mit Isoptin (Verapamil, Iproveratril) Substanz D 600 und Segontin (Prenylamin). Versuche am Uterus virgineller Ratten. Klin. Wschr. 49 (1971), 32
- (39) Franken, H.: Die Schmerzbekämpfung in der Geburtshilfe. Geburtsh. u. Frauenheilk. 3 (1941), 153
- (40) Froewis, J.,
F. Fucik,
H. Kremer,
R. Teubel: Vergleichende tokometrische Untersuchungen über die Wehenhemmung bei der Gebärenden mit Adrenosan, Benzodiazepin-Derivaten und Progesteron. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19 (1964), 192
- (41) Fuchs, A.-R.,
G. Wagner: The effect of ethyl alcohol on the release of Oxytocin in rabbits. Acta endocrin. 44 (1963), 593
- (42) Fuchs, A.-R.,
G. Wagner: Effect of Alcohol on Release of Oxytocin. Nature 198 (1963), 92
- (43) Fuchs, F.,
A.-R. Fuchs,
V.F. Poblete,
A. Risk: Effect of alcohol on threatened premature labor. Amer. J. Obstet. Gynec. 99 (1967), 627

- (44) Gamissans, O., Inhibition of human myometrial
J. Esteban-Altirriba, activity by a new beta-adrenergic
V. Maignes: drug (DU 21220).
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 76
(1969), 656
- (45) Gamissans, O., The treatment of intrapartum fetal
J. Esteban-Altirriba, acidosis by intravenous infusion of
J. Calaf: beta-adrenergic drugs to the mother.
Proc. 2nd Europ. Congr. Perinatal
Medicine, London 1970
Basel, Karger Verlag 1971, (S. 152)
- (46) Gödel, E.: Beitrag zur Geburtsleitung beim
Vena-cava-inferior-Syndrom.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 28 (1968),
331
- (47) Greiss, F.C.: Effect of labour on uterine blood
flow.
Amer. J. Obstet. Gynec. 93 (1965),
917
- (48) Grün, G., Elektro-mechanische Entkoppelung
A. Fleckenstein, durch "muskulotrope" Relaxantien
H. Tritthart: an der Uterusmuskulatur.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.
3 (1969), 264
- (49) Guggisberg, H.: Die medikamentöse Geburtsleitung.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 1 (1939),
10
- (50) Hammacher, K.: Die kontinuierliche elektronische
Überwachung der fetalen Herzstät-
igkeit vor und während der Geburt.
In: Käser, O., V. Friedberg, K.G.
Ober, K. Thomsen, J. Zander:
Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. II
Stuttgart, Thieme Verlag 1967, (S.
793)
- (51) Hauschild, F., Über die Beeinflussung der Methylergo-
D. Modersohn: metrin-Wirkung am Uterus durch Adren-
ergica und Adrenolytica.
Acta biol. med. germ. 16 (1966), 187

- (52) Hauschild, F.,
D. Modersohn: Untersuchungen zur pharmakologischen
Beeinflussung der Oxytocinwirkung am
Uterus.
Acta biol. med. german. 18 (1967),
725
- (53) Helbing, W.,
H. Diegritz: Geburtserleichterung durch Dolantin.
Zbl. Gynäk. 74 (1952), 491
- (54) Hendricks, C.H.: The hemodynamics of a uterine con-
traction.
Amer. J. Obstet. Gynec. 76 (1958),
969
- (55) Hendricks, C.H.,
L.A. Cibils,
S.V. Pose,
T. Eskes: The pharmacological control of ex-
cessive uterine activity with Isox-
suprine.
Amer. J. Obstet. Gynec. 82 (1961),
1064
- (56) Herrnberger, K.: 10 Jahre Placenta praevia-Behandlung
der geburtshilflichen Poliklinik der
Charité-Frauenklinik (1. 6. 1928 -
1. 6. 1938).
Geburtsh. u. Frauenheilk. 1 (1939),
268
- (57) Hon, E.H.: Instrumentation of fetal heart rate
and fetal electrocardiography.
Amer. J. Obstet. Gynec. 86 (1963),
772
- (58) Huber, R.: Zur Wirkung analgetischer Substanzen
auf den menschlichen Genitaltrakt
am Beispiel des Dolantins.
Z. Geburtsh. Gynäk. 146 (1956), 307
- (59) Hüter, J.,
K. Hammacher,
F. Kubli,
R. Tripp: Die Beeinflussung der basalen feta-
len Herzfrequenz und des fetalen und
maternen Säure-Basen-Haushalts durch
Pethidin (Dolantin).
Geburtsh. u. Frauenheilk. 28 (1968),
874
- (60) Hüter, J.: Über Wirksamkeit, Nebenwirkungen, In-
dikationen und Kontraindikationen
von Diazepam (Valium) in der Geburts-
hilfe und Frauenheilkunde.
Klin. Wschr. 46 (1968), 681

- (61) Hüter, J.: Situationsgerechte Toko- und Tono-lyse in der Geburtshilfe.
Med. Welt 37 (1968), 2023
- (62) Hüter, J.,
H. Schmitt: Untersuchungen zur Frage der Oxy-
tocin- und Methergin-Resistenz einer
Halothan-induzierten Toko- und Tono-
lyse.
Arch. Gynäk. 206 (1968), 431
- (63) Hüter, J.,
H. Schmitt: Wehenhemmung mit Äthanol im Tier-
versuch.
Geburtsh. und Frauenheilk. 28 (1968),
1050
- (64) Hüter, J.,
Ch. Rippert,
C. Meyer: Wehenhemmung mit welchem Beta-Mime-
tikum (Berotec, Ritodrine, Dilatol)?
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972),
97
- (65) Hüter, J.: Medikamentöse Wehenhemmung.
Ein schriftliches Symposium.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974),
689
- (66) Hüter, J.: Wehenregulatorische Eigenschaften
von Th 1165 a sub partu.
In: Jung, H., F.K. Klöck:
Th 1165 a (Partusisten) bei der Be-
handlung in der Geburtshilfe und
Perinatologie.
Stuttgart, Thieme Verlag, 1975
(S. 47)
- (67) Husslein, H.: Relaxantien in der Schwangerschaft
und unter der Geburt.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19 (1964),
166
- (68) Jung, H.: Erregungsleitung und Erregungsbildung
am Uterus.
Z. Geburtsh. Gynäk. 147 (1956), 51
- (69) Jung, H.: Wirkungsweise und Anwendung spasmolytischer Substanzen.
Geburtsh. u. Frauenheilkunde. 22
(1962), 635

- (70) Jung, H.: Tokografische Untersuchungen zur Wirkungsweise der Spasmolytika. Geburtsh. u. Frauenheilk. 23 (1963), 992
- (71) Jung, H.,
B. Niebel: Der Wehenschmerz unter dem Einfluß von Valium-Roche und die Objektivierbarkeit durch das Algo-Tokogramm. Geburtsh. u. Frauenheilk. 26 (1966), 937
- (72) Jung, H.: Physiologie und Pathologie der Uteruskontraktionen.
In: Käser, O., V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander: Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. II
Stuttgart, Thieme Verlag, 1967 (S. 549)
- (73) Jung, H.,
S. Mülbert: Neuromuskuläre Erregbarkeit, Wehentätigkeit und Geburtsbeginn. Geburtsh. u. Frauenheilk. 29 (1969), 231
- (74) Jung, H.,
P. Abramowski,
F.K. Klöck,
W. Schwenzel: Zur Wirkung alpha- und beta-adrenergischer Substanzen am menschlichen Uterus und Nebenwirkungen auf Mutter und Kind. Geburtsh. u. Frauenheilk. 31 (1971), 11
- (75) Jung, H.,
W. Schwenzel: Untersuchungen zur Genese der Frühgeburt durch Rheobase-Messungen. Perinatale Medizin, 5. Dtsch. Congr. für perinat. Med., Bd. IV
Stuttgart, Thieme Verlag 1973, (S. 355)
- (76) Jung, H.: Physiologie der Wehentätigkeit. Gynäkologe 7 (1974), 59
- (77) Kastendieck, E.,
W. Künzel,
J. Kirchhoff: Der Einfluß von Th 1165 a auf die metabolische Azidose des Feten während der Austreibungsperiode. Ein Beitrag zur Frage der intrauterinen Reanimation. Z. Geburtsh. Perinat. 178 (1974), 439

- (78) Khazin, A.F.,
E.H. Hon,
S.J. Yeh: Observations of fetal heart rate and fetal biochemistry.
III. Base deficit of umbilical cord blood.
Amer. J. Pediat. 3 (1971), 406
- (79) Killian, H.: Narkose zu operativen Zwecken.
Berlin, Springer Verlag 1934
- (80) Klöck, F.K.,
H. Jung: Die Reaktion der alpha- und beta-Rezeptoren unter hormonalem Einfluß im menschlichen Myometrium.
In: Perinatale Medizin, Bd. III
4. Dtsch. Kongr. für perinat. Med., Berlin 1971
Stuttgart, Thieme Verlag 1972
- (81) Klöck, F.K.,
H. Chantraine,
A. Etzrodt,
B. Liedtke,
H.J. Schulte: Der Einfluß des Beta-Stimulators Th 1165 a auf mütterliche und fetale Stoffwechselparameter.
In: Perinatale Medizin, Bd. IV
5. Dtsch. Kongr. für perinat. Med., Berlin 1972
Stuttgart, Thieme Verlag 1973
- (82) Koepcke, E.,
G. Seidenschnur: Indikationen und Ergebnisse bei Uterustokolyse.
Zbl. Gynäk. 96 (1974), 193
- (83) Kords, H.: Wirkung von Fenoterol (Partusisten) auf die Motilität und den Gehalt des cyclischen Adenosin 3',5'-Monophosphat des isolierten Rattenuterus.
Z. Geburtsh. Perinat. 179 (1975), 40
- (84) Kords, H.: Kreislaufwirkungen, Placentapassage Pharmakokinetik und Metabolismus von Fenoterol (Partusisten) beim trächtigen Meerschweinchen.
Z. Geburtsh. Perinat. 179 (1975), 30
- (85) Kubli, F.: Fetale Gefahrenzustände und ihre Diagnose.
Stuttgart, Thieme Verlag, 1966
(S. 77 ff)

- (86) Kubli, F.,
U. Haller,
R. v. Düsterlho,
H. Rüttgers: Die Vermeidung der geburtshilflichen
Notoperation.
Arch. Gynäk. 214 (1973), 317
- (87) Künzel, W.: Der Einfluß von Narkotika auf die
Sauerstoffaufnahme des trächtigen
Uterus.
Arch. Gynäk. 209 (1970), 262
- (88) Künzel, W.: Sauerstoffaufnahme, Durchblutung
und Gefäßwiderstand am graviden
Uterus.
Habilitationsschrift 1971
- (89) Künzel, W.,
W. Moll: Uterine O₂ consumption and blood
flow of the pregnant uterus.
Z. Geburtsh. Perinat. 176 (1972),
108
- (90) Künzel, W.: Die Uterusdurchblutung am Ende der
Schwangerschaft und während der
Geburt.
In: Perinatale Medizin, Bd. IV
5. Dtsch. Kongr. für perinat. Med.,
Berlin 1972
Stuttgart, Thieme Verlag, 1973
(S. 127)
- (91) Künzel, W.: Der Zusammenhang zwischen Durch-
blutung und Gefäßwiderstand des
Uterus.
In: Perinatale Medizin, Bd. III
4. Dtsch. Kongr. für perinat. Med.,
Berlin 1971
Stuttgart, Thieme Verlag, 1972
(S. 668)
- (92) Künzel, W.: Die Beziehung zwischen der Herzfre-
quenz des Feten und dem P_{O₂}, P_{CO₂} und
pH im fetalen Blut während
der Eröffnungsperiode und am Ende der
Austreibungsperiode.
Z. Geburtsh. Perinat. 176 (1972),
275

- (93) Künzel, W., J. Reinecke: Der Einfluß von Th 1165 a auf die Gaspartialdrucke und auf kardiovaskuläre Parameter von Mutter und Fetus. Zugleich eine quantitative Analyse der Wehentätigkeit. Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973), 81
- (94) Künzel, W., W. Mestwerdt: Die Anwendung von Tokolytika während der Geburt. Niedersächs. Ärzteblatt 46 (1973), 716
- (95) Künzel, W.: Die Wehenhemmung vor und während der Geburt. Med. Mschr. 28 (1974), 54
- (96) Kuschinsky, G., H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Stuttgart, Thieme Verlag 1970
- (97) Lish, K., I.W. Hillyard, K.W. Dungan: A survey of the effects of Isoxsuprine on nonvascular smooth muscle. J. Pharmacol. Exper. Therap. 129 (1960), 191
- (98) Marshall, J.M.: Effects of estrogen and progesterone on single uterine muscle fibres in the rat. Amer. J. Physiol. 197 (1959), 935
- (99) Meyberg, J.: Zur Relaxation des Uterus während der Schwangerschaft. Geburtsh. u. Frauenheilk. 25 (1965), 201
- (100) Morgenstern, C., J. Haumann, L. Cossel, B. Wohlgemuth, D. Kunze: Untersuchungen über die Wirkungsweise von Chloroform und Halothan bei modernen Narkoseverfahren. Arzneimittelforschung Aulendorf 15 (1965), 349
- (101) Mosler, K.H.: Kontraktionen und Durchströmung der Gebärmutter. Arch. Gynäk. 202 (1965), 487

- (102) Mosler, K.H.,
H. Schwalm: Vergleichende Untersuchungen tokolytisch und relaxierend wirkender Substanzen am isolierten Uterus. Zbl. Gynäk. 87 (1965), 603
- (103) Mosler, K.H.: Tocolysis.
In: Uterine contractility, Symposium in Würzburg 1964
Bibl. gynaec., Basel, Fasc. 42 (1966), 198
- (104) Mosler, K.H.: The Dynamics of Uterine Muscle.
Bibl. gynaec. Fasc. 48 (1968), 1
- (105) Mosler, K.H.: Probleme der Wehenhemmung durch Pharmaka.
Med. Klin. 64 (1969), 133
- (106) Mosler, K.H.,
H.G. Rosenboom: Neuere Möglichkeiten einer tokolytischen Behandlung in der Geburtshilfe.
Z. Geburtsh. Perinat. 176 (1972), 85
- (107) Müller-Holve, W.,
E. Saling: Die Anwendung der Tokolyse bei der äußeren Wendung der Beckenendlage in Terminnähe.
Z. Geburtsh. Perinat. 179 (1975), 24
- (108) Muscholl, E.,
K.H. Rahn: Adrenerge alpha- und beta-Rezeptoren und ihre spezifischen Hemmstoffe.
Klin. Wschr. 46 (1968), 113
- (109) Obolensky, W.: Der Einfluß der Uterustätigkeit auf den fetalen Säurebasenhaushalt.
Z. Geburtsh. Gynäk. 173 (1970), 180
- (110) Parer, J.T.,
C.W. de Lannoy,
A.S. Hoversland,
J. Metcalfe: Effect of decreased uterine blood flow on uterine oxygen consumption in pregnant macaques.
Amer. J. Obstet. Gynec. 100 (1968), 813

- (111) Reichel, H.,
A. Bleichert: Leitfaden der Physiologie des Menschen.
Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag
1966
- (111a) Richter, K.: Studien am isolierten Uterus.
Zbl. Gynäk. 69 (1947) 649 - 657.
- (112) Rippert, Ch.,
J. Hüter,
F. Kubli,
C. Meyer: Medikamentöse Therapie der hyperaktiven, hypertonen und diskordinierten Wehentätigkeit sub partu.
I. - III. Mitteilung
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972),
394
- (113) Saameli, K.: Tokographische Untersuchungen zur Frage der medikamentösen Wehenhemmung.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19 (1964),
277
- (114) Sachs, L.: Statistische Methoden.
Berlin, Heidelberg, New York,
Springer Verlag 1972
- (115) Saling, E.: Das Kind im Bereich der Geburtshilfe.
Stuttgart, Thieme Verlag 1966
- (116) Schenk, D.,
H. Rüttgers,
F. Kubli: Intrapartale Tokolyse zur Vermeidung der geburtshilflichen Notoperation.
Gynäkologe 8 (1975), 28
- (117) Schmidt, J.,
G. Hirdes: Klinische Untersuchungen mit einem neuen Tokolytikum (Th 1165 a). Ein Beitrag zur Behandlung der drohenden Frühgeburt.
Zbl. Gynäk. 95 (1973), 361
- (118) Schörner, H.D.: In vitro-Studie neuer Hemmstoffe der Uterusaktivität.
Inaugural-Dissertation, Würzburg
1970
- (119) Schultze, K.W.,
V. Patt: Zur Behandlung des Abortus imminens mit Valium, einem Benzodiazepinpräparat.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 23 (1963), 1003

- (120) Schulz, G.,
A. Fabri: Tokolyse mit einem neuen Sympathikominetikum.
Dtsch. Med. Journ. 23 (1972), 1
- (121) Schulz, J.,
K. Wernicke,
D. Berg: Neue Erkenntnisse über den Zusammenhang bestimmter Herzfrequenzalterationen von der fetalen Ausgangslage.
In: Perinatale Medizin, Bd. IV, 5. Dtsch. Kongr. für perinat. Med., Berlin 1972
Stuttgart, Thieme Verlag 1973
- (122) Schwarcz, R.,
O. Althabe,
L. Fisch,
R.M. Pinto: Relationship between intervillous space, amniotic fluid and maternal arterial blood pressures.
Amer. J. Obstet. Gynec. 98 (1967), 924
- (123) Seifert, B.,
G. Neef,
H. Gstöttner,
F. Röpke,
H.-J. Woraschk: Prospektive Studie zum Problem der tokolytischen Kurzzeitbehandlung.
Zbl. Gynäk. 96 (1974), 1313
- (124) Siener, H.: Über die Wirkungslosigkeit der geburtshilflichen Spasmolytika.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22 (1962), 1400
- (125) Stockhausen, H.,
J. Schnell,
K. Rüther: Die Tokolyse unter der Geburt - eine tokographische Vergleichsuntersuchung bei Anwendung verschiedener tokolytischer Substanzen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972), 51
- (126) Streller, J.: Zur Pharmakologie von Partusisten (Th 1165 a) am Uterus.
In: Jung, H., F.K. Klöck:
Th 1165 a (Partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatalogie.
Stuttgart, Thieme Verlag 1975 (S. 1)
- (127) Thews, G.,
K. Harnoncourt: Ein Säure-Basen-Nomogramm für die klinische Routinediagnostik.
Wien. med. Wschr. 122 (1972), 663

- (128) Traunecker, W.: Extrauterine pharmakologische Wirkungen von Partustisten (Th 1165 a). In: Jung, H., F.K. Klöck: Th 1165 a (Partustisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatalogie. Stuttgart, Thieme Verlag 1975 (S. 167)
- (129) Unbehaun, V.,
A. Conradt,
S. Heller,
H. Weber: Einfluß von Th 1165 a auf die Konzentrationen von Glukose, Insulin, Kohlenhydratmetaboliten und Serum-elektrolyten sowie von humanem placentarem Lactogen. In: Perinatale Medizin, Bd. IV 5. Dtsch. Kongr. für perinat. Med., Berlin 1972 Stuttgart, Thieme Verlag 1973 (S. 373)
- (130) Unbehaun, V.,
A. Conradt,
C.M. Schlotter,
V. Schneider: Stoffwechselveränderungen während Infusion von Th 1165 a. Z. Geburtsh. Perinat. 178 (1974), 118
- (131) Vedra, B.: "Partial anaerobiosis" in the human fetus. Amer. J. Obstet. Gynec. 86 (1963), 1088
- (132) Weidinger, H.,
W. Wiest: Modellvorstellung zur Wirkung beta-sympathikomimetischer Substanzen. Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973), 223
- (133) Weidinger, H.: Neuere Modellvorstellungen zur Wirkung der Beta-Adrenergika am Uterus. In: Jung, H., F.K. Klöck: Th 1165 a (Partustisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatalogie. Stuttgart, Thieme Verlag 1975 (S. 9)
- (134) Wolff, C.-H.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit. Zbl. Gynäk. 90 (1968), 31

- (135) Wood, C.,
W. Newman,
J. Lumley,
J. Hammond: Classification of fetal heart rate
in relation to fetal scalp blood
measurements and Apgar score.
Amer. J. Obstet. Gynec. 105 (1969),
924
- (136) Wulf, H.,
W. Künzel,
V. Lehmann: Vergleichende Untersuchungen der ak-
tuellen Blutgase und des Säure-Base-
Status im fetalen und materalen Kapil-
larblut während der Geburt.
Z. Geburtsh. Gynäk. 167 (1967), 113
- (137) Zahn, V.: Tokolyse mit einem Th 1165 a-Dosier-
Aerosol.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 33 (1973),
818
- (138) Zahn, V.: Die Kontrolle der Tokolyse durch am-
bulante Wehenmessung.
In: Perinatale Medizin, Bd. V
6. Dtsch. Kongr. für perinat. Med.,
Berlin 1973
Stuttgart, Thieme Verlag 1974 (S.
57)
- (139) Zahn, V.: Vollautomatischer Wehenmesser in der
Geburtshilfe.
Kongreßband Medizin - Technik 1975
Stuttgart, 21. - 24. Mai 1975
- (140) Zahn, V.,
J. Johannigmann: Partusisten in der Geburtshilfe.
Zbl. Gynäk. 97 (1975), 605
- (141) Zahn, V.: Mündliche Mitteilung, 1975
- (142) Zandvoort, J.A.: The Use of beta-mimetic Drugs in
the First Stage of Labor.
In: Jung, H., F.K. Klöck:
Th 1165 a (Partusisten) bei der Be-
handlung in der Geburtshilfe und
Perinatologie.
Stuttgart, Thieme Verlag 1975 (S.
62)

LEBENS LAUF

Svea Bittner, geb. Schymura

geb. am 10. 5. 1945

Geburtsort: Abertham/Neudeck

Eltern: Dr. med. Reinhard Schymura
Gertrud Schymura geb. Pommrich

1951 - 1955 Besuch der Volksschule an der Leipzigerstraße
in München

1955 - 1961 Besuch des Realgymnasiums in Frauenchiemsee

1961 - 1964 Besuch des Luise-Realgymnasiums in München

1964 Abitur

1964 - 1971 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität
in München

1971 Staatsexamen

1971 - 1972 Medizinalassistentenausbildung

6 Monate an der Inneren Abt. des Nymphenburger Kran-
kenhauses München

4 Monate an der Chirurgischen Abt. des Kreiskranken-
hauses München-Perlach

2 Monate an der Dermatologischen Universitätsklinik
München

Seit Okt. 1972 Assistenzarztstätigkeit:

Von Okt. 1972 - Apr. 1973 In der Praxis des Arztes für Allge-
meinmedizin Dr. Thiele, Füssen

Von Mai 1973 - Apr. 1975 An der Onkolog. Abt. des Städt.
Krankenhauses München-Neuperlach,
Chefarzt Dr. Käsbaier

Seit 1. Nov. 1975 An der Inneren Abt. des Kreiskran-
kenhauses Kösching, Chefarzt Dr.
Broemel

Seit 1971 bin ich mit dem Rechtsanwalt Helmut Bittner verheira-
tet.

